北京協和醫學院

临床医学专业学生毕业论文

（试点班）



北京协和医学院教务处

学校代码：10023
学　　号：B2020012007

贝伐珠单抗治疗复发性胶质瘤的预后模型

专 业 年 级：　北京协和医学院临床医学试点班 2020 级
姓　　　名：　金山木
导　　　师：　马文斌 教授
　　　　　　　北京协和医学院 临床学院（北京协和医院）
　　　　　　　神经外科
完 成 日 期：　2024 年 5 月

目 录

贝伐珠单抗治疗复发性胶质瘤的预后模型

摘要

研究背景：胶质瘤是最常见的原发性中枢神经系统（central nervous system，CNS）恶性肿瘤，患者的预后通常较差。对于复发性胶质瘤，目前尚无标准治疗（standard of care，SOC）。贝伐珠单抗（bevacizumab，BEV）虽然被广泛用于治疗复发性胶质瘤，但不能延长未经筛选患者的总生存期（overall survival，OS）。本研究旨在寻找特定的临床和分子因素并构建预后模型，用以预测接受含 BEV 方案治疗的复发性胶质瘤患者的 OS。

研究方法：本研究回顾性收集了 102 名自 2011 年 6 月至 2022 年 1 月在北京协和医院神经外科进行含 BEV 方案治疗的复发性胶质瘤患者，基于 19 个临床病理学变量和 60 个分子变量使用 Cox 回归和特征选择算法生成了列线图（nomogram），并通过自助抽样法（bootstrapping）在区分度（discrimination）和校准度（calibration）方面对该预后模型的性能进行了内部评估。

研究结果：对于全部 102 名患者，从 BEV 治疗开始到死亡或最后随访的中位 OS 为 11.6 个月（95%置信区间[confidence interval，CI]：9.2-13.8 个月）。对于 66 名 4 级肿瘤患者和 36 名肿瘤级别较低或缺如患者则分别为 10.2 个月（95%CI：6.4-13.3 个月）和 13.8 个月（95%CI 下界：11.5 个月）。预后模型显示，较低的世界卫生组织（World Health Organization，WHO）2021 分级（较低级别与 4 级相比，风险比[hazard ratio，HR]：0.398，95%CI：0.223-0.708，p=0.00172）、接受过辅助放化疗（是与否相比，HR：0.488，95%CI：0.268-0.888，p=0.0189）以及野生型 EGFR（野生型与变异型相比，HR：0.193，95%CI：0.0506-0.733，p=0.0157；缺如与变异型相比，HR：0.386，95%CI：0.184-0.810，p=0.0118）在多变量 Cox 回归中与较长的 OS 显著相关。该模型的总体一致性指数（concordance index）为 0.652（95%CI：0.566-0.714），6 个月、12 个月和 18 个月 OS 的时间依赖曲线下面积（area under the curve，AUC）分别为 0.677（95%CI：0.516-0.816）、0.654（95%CI：0.470-0.823）和 0.675（95%CI：0.491-0.860）。

研究结论：本研究建立并内部验证了一个预测接受含 BEV 疗法的复发性胶质瘤患者 OS 的预后模型。该模型可以作为临床医师评估患者可能从 BEV 中获益的程度并对其治疗响应进行分层的参考工具。

关键词：复发性胶质瘤；贝伐珠单抗；预后模型；总生存期

A prognostic model for recurrent glioma patients treated with bevacizumab-containing therapy

Abstract

Backgrounds: Glioma is the most common primary malignant tumor of the central nervous system (CNS), and patients typically have a poor prognosis. Currently, there is no standard of care (SOC) for recurrent glioma. Although bevacizumab (BEV) is widely used to treat recurrent glioma, it does not prolong overall survival (OS) in unselected patients. This study sought to identify clinical and molecular factors to predict OS in recurrent glioma patients receiving BEV-containing regimens.

Methods: A cohort of 102 patients who underwent treatment with BEV in the Department of Neurosurgery at Peking Union Medical College Hospital from June 2011 to January 2022 was retrospectively collected. A nomogram was generated by Cox regression and feature selection algorithms based on 19 clinicopathological and 60 molecular variables. The model's performance was internally evaluated by bootstrapping in terms of discrimination and calibration.

Results: The median OS from the initiation of BEV administration to death or last follow-up was 11.6 months (95% confidence interval [CI]: 9.2-13.8 months) for all 102 patients, 10.2 months (95%CI: 6.4-13.3 months) for 66 patients with grade 4 tumors, and 13.8 months (lower limit of 95%CI: 11.5 months) for 36 patients with tumors of grade lower or not available (NA). In the final model, a lower World Health Organization (WHO) 2021 grade (Grade lower or NA vs. Grade 4, hazard ratio [HR]: 0.398, 95%CI: 0.223-0.708, p=0.00172), having received adjuvant radiochemotherapy (Yes vs. No, HR: 0.488, 95%CI: 0.268-0.888, p=0.0189), and wildtype EGFR (Wildtype vs. Altered, HR: 0.193, 95%CI: 0.0506-0.733, p=0.0157; NA vs. Altered, HR: 0.386, 95%CI: 0.184-0.810, p=0.0118) were significantly associated with longer OS in multivariate Cox regression. The overall concordance index was 0.652 (95%CI: 0.566-0.714), and the areas under the time-dependent curves for 6-, 12-, and 18-month OS were 0.677 (95%CI: 0.516-0.816), 0.654 (95%CI: 0.470-0.823), and 0.675 (95%CI: 0.491-0.860), respectively.

Conclusions: A prognostic model for OS in recurrent glioma patients treated with BEV-based therapy was established and internally validated. It could serve as a reference tool for clinicians to assess the extent the patients may benefit from bevacizumab and stratify their treatment response.

Keywords: recurrent glioma; bevacizumab; prognostic model; overall survival

1 引言

1.1 胶质瘤概况

胶质瘤是中枢神经系统（central nervous system，CNS）最常见的原发性恶性肿瘤[1]。根据2021年第5版世界卫生组织（World Health Organization，WHO）CNS肿瘤分类[2]，胶质瘤分为5个类别：成人型弥漫性胶质瘤、儿童型弥漫性低级别胶质瘤、儿童型弥漫性高级别胶质瘤、局限性星形胶质瘤和室管膜肿瘤。尽管包括手术、放疗、化疗、靶向治疗和免疫治疗在内的多模态治疗不断发展，胶质瘤的复发率仍然很高。低级别胶质瘤约有60%在5年内复发[3]，而大约40%的III级胶质瘤和90%的IV级胶质瘤在2年内进展[4]。不幸的是，复发性胶质瘤尚未建立标准治疗（standard of care，SOC）[5, 6]。

1.2 贝伐珠单抗治疗复发性胶质瘤现状

由于在两项II期非对照临床试验[7, 8]中显示出较高的影像学缓解率和较长的无进展生存期（progression-free survival，PFS）获益，靶向VEGFA的人源化单克隆抗体贝伐珠单抗（bevacizumab，BEV）于2009年获得了美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）的加速批准。自此，BEV越来越多地被用于治疗复发性胶质瘤[9]。关于BEV治疗复发性胶质母细胞瘤（glioblastoma，GBM）的II期BELOB随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）取得了令人鼓舞的结果，9个月总生存率洛莫司汀（lomustine）组为43%、BEV组为38%、联合组为63%[10]。然而，随后的III期EORTC 26101试验未能验证联用BEV与洛莫司汀相比单用洛莫司汀存在总生存期（overall survival，OS）获益，尽管PFS得到改善[11]。此外，II期TAVAREC/EORTC 26091试验表明，BEV也不能延长复发性II/III级胶质瘤患者的OS[12]。故目前BEV在复发性胶质瘤患者管理中受到权威指南[5, 6]认可的主要价值仍在于减轻脑水肿所致相关症状（如放射性水肿、肿瘤进展所致细胞毒性水肿）以及减少糖皮质激素应用。尽管如此，近年来多项基于BEV联合治疗的I期及II期试验[13-17]使得复发性GBM患者的OS获益，BEV+免疫治疗、BEV+放疗、BEV+靶向治疗等联合方案初见曙光。鉴于联合免疫治疗在非小细胞肺癌[18]、肝细胞癌[19]等恶性肿瘤中的瞩目成绩，BEV作为免疫治疗增敏剂[20]用于复发性胶质瘤的前景可期。

1.3 研究目的

多项回顾性研究[21-26]考察了影响 BEV 治疗结局的临床和分子因素，以在临床试验之外的复发性胶质瘤患者中确定 OS 获益的患者亚群并帮助治疗决策。这些研究的共同特点是它们聚焦于单一肿瘤组（复发性 GBM[21-24, 26]或 III 级胶质瘤[25]）和单一含 BEV 疗法（BEV 单药[24]、BEV+伊立替康（irinotecan）[21, 23, 25]、BEV+卡莫司汀（carmustine）[26]或 BEV±伊立替康[22]）。因此，它们的结果可能无法完全反映日常临床实践中的真实情况，即由于各种 WHO 级别的复发性肿瘤都可能接受基于 BEV 的治疗。本研究则针对接受不同含 BEV 方案治疗的不同级别复发性胶质瘤患者构建了预后模型，回顾性分析了包含年龄、卡诺夫斯基功能状态（Karnofsky performance status，KPS）评分、IDH 突变、MGMT 启动子甲基化在内的多个临床和分子变量。

2 材料与方法

2.1 研究对象

我们在数据库中对 2011 年 6 月至 2022 年 1 月期间在北京协和医院神经外科接受 BEV 治疗的复发性胶质瘤患者进行了筛选。原发灶经病理学诊断属于胶质瘤，初始诊断时患者年龄至少为 18 周岁，使用 BEV 的起始点在术后初次影像学进展之后，不限复发次数和治疗线数。颅外胶质瘤、只接受活检且未接受辅助放疗或化疗、病程中于其他中心接受过 BEV 治疗的患者被排除在外。本研究最终纳入 102 名患者进行后续分析。

2.2 数据收集与变量处理

我们从病例记录中回顾性收集了人口统计学和临床病理学数据，包括性别、初诊年龄、术前 KPS 评分、手术、辅助放化疗、进展时间、复发年龄、复发后手术、复发后放疗、复发后非 BEV 治疗、复发后含 BEV 治疗、从复发到使用 BEV 的时间、使用BEV前KPS评分以及在BEV治疗期间使用激素。手术被分为两组，包括活检和切除，其中部分切除或完全切除的患者被归为一组。辅助放化疗、复发后手术、复发后放疗、复发后非BEV治疗和在BEV治疗期间使用激素被视为二元变量，接受相应治疗的患者标记为“是”，其他患者标记为“否”。复发后含BEV 治疗也被分为两组，包括 BEV 单药和联合方案，常见的联合药物有替莫唑胺、伊立替康、亚硝基脲类（洛莫司汀和司莫司汀[semustine]）和铂类（顺铂[cisplatin]和卡铂）（详见附表 1）。

对于在我院接受原发灶手术的患者，我们利用保存较好的肿瘤样本进行了分子检测。我们通过荧光探针聚合酶链式反应（polymerase chain reaction，PCR）检测了 MGMT 启动子甲基化、IDH 突变（IDH1 R132H/IDH2 R172K）和 TERT 启动子突变（C228T/C250T）状态，同时还使用了包括 IDH1/2、TERT、染色体 1p/19q、CDKN2A/B、EGFR、PTEN、TP53 等 60 个分子标志物的二代测序（next-generation sequencing，NGS）面板（详见附表 2）。分子变量被二元编码为“变异型”和“野生型”。根据原始病理报告中的组织学描述和补充的分子检测结果（若 PCR 结果与 NGS 结果矛盾以 NGS 结果为准），我们分别按照 2016 年和 2021 年的 WHO 分类对最终分析所纳入的 102 名患者的原发肿瘤进行了重新分型和分级。

由于部分胶质瘤患者仅在我院接受了二线治疗，他们的部分手术和样本相关信息例如术前 KPS 评分、分子改变和 WHO 2021 分级等无法获取。考虑到上述变量缺失值的临床意义，我们为其分配了一个额外的类别“缺如”。

2.3 模型构建与验证

OS 定义为自 BEV 开始使用至因任何原因死亡或最后随访的时间间隔。p 值小于 0.05 认为统计学显著。变量与 OS 的关联使用 Cox 比例风险模型描述。在单变量 Cox 回归分析中显著的变量进一步经过 4 种机器学习算法筛选：最小绝对值收缩和选择算子（least absolute shrinkage and selection operator，LASSO）、基于似然的梯度提升（likelihood-based gradient boosting）、基于模型的梯度提升（model-based gradient boosting）和随机生存森林（random survival forests）。被至少 1 种算法采纳的变量在多变量 Cox 回归分析中再通过向后消除法（backward elimination）筛选为最终的预后模型。我们基于预后模型绘制了列线图（nomogram），将 6、12 和 18 个月的总生存概率可视化。模型性能通过区分度（discrimination）和校准度（calibration）使用 100 次重抽样的自助抽样法（bootstrapping）进行评估。区分度通过时间相关接收器操作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线下面积（area under the curve，AUC）进行评估，校准度则通过校准图（calibration plot）进行评估。所有统计分析和图形呈现均使用 R（版本 4.3.2）在 RStudio（版本 2023.12.1+402）中完成。LASSO 和基于模型的梯度提升使用 biospear 软件包（版本 1.0.2），基于似然的梯度提升使用 CoxBoost 软件包（版本 1.5），随机生存森林使用 randomForestSRC 软件包（版本 3.2.3）。

3 结果

3.1 患者特征

研究队列的人口统计学和临床病理学特征如表1所示。102名患者包含58名男性和44名女性。中位初诊年龄为49.5岁。在已知术前KPS评分的38名患者中，有10名小于等于70分。手术方面，92名患者进行了部分或完全切除，10名患者进行了活检。82名患者接受了辅助同步或序贯放化疗。所有患者的中位进展时间为10.7个月，66名4级肿瘤患者为8.9个月，36名肿瘤级别较低或缺如患者为18.6个月。中位复发年龄为51.0岁。在肿瘤复发后，29名患者接受了手术，35名患者接受了放疗，47名患者接受了非BEV药物治疗。52名患者在复发后接受了BEV单药治疗，其余患者接受了含BEV的联合方案（详见附表1）。从复发到使用BEV的中位时间为2.6个月。使用BEV前的中位KPS评分为80。84名患者在BEV治疗期间使用了激素。12名患者具有MGMT启动子甲基化，9名患者具有IDH突变，21名患者具有TERT启动子突变。70名患者的MGMT启动子甲基化状态缺如，65名患者的IDH和TERT启动子突变状态缺如。全部患者都确定了WHO 2016分级，其中17例为II级肿瘤，26例为III级肿瘤，59例为IV级肿瘤。72名患者确定了WHO 2021分级，其中2例为2级肿瘤，4例为3级肿瘤，66例为4级肿瘤。原发肿瘤的WHO 2016和2021分型详见附表3。15名患者中60个分子标志物的瀑布图（waterfall plot）如图1所示。

表1 研究队列的人口统计学和临床病理学特征

特征	分组	
性别，人数（百分比）	男	58 (56.9)
	女	44 (43.1)
初诊年龄（年），中位数（范围）		49.5 (24-77)
术前KPS评分，人数（百分比）	≤70	10 (9.8)
	>70	28 (27.5)
	缺如	64 (62.7)
手术，人数（百分比）	活检	10 (9.8)
	切除	92 (90.2)
辅助放化疗，人数（百分比）	是	82 (80.4)
	否	20 (19.6)
进展时间（月），中位数（范围）		10.7 (1.6-146.1)
复发年龄（年），中位数（范围）		51.0 (24-77)

复发后手术，人数（百分比）	是	29 (28.4)
	否	73 (71.6)
复发后放疗，人数（百分比）	是	35 (34.3)
	否	67 (65.7)
复发后非 BEV 治疗，人数（百分比）	是	47 (46.1)
	否	55 (53.9)
复发后含 BEV 治疗，人数（百分比）	单药	52 (51.0)
	联合	50 (49.0)
从复发到使用 BEV 的时间（月），中位数（范围）		2.6 (0.0-44.2)
使用 BEV 前 KPS 评分，中位数（范围）		80 (20-100)
在 BEV 治疗期间使用激素，人数（百分比）	是	84 (82.4)
	否	18 (17.6)
MGMT 启动子甲基化，人数（百分比）	是	12 (11.8)
	否	20 (19.6)
	缺如	70 (68.6)
IDH 突变，人数（百分比）	是	9 (8.8)
	否	28 (27.5)
	缺如	65 (63.7)
TERT 启动子突变，人数（百分比）	是	21 (20.6)
	否	16 (15.7)
	缺如	65 (63.7)
WHO 2016 分级，人数（百分比）	II	17 (16.7)
	III	26 (25.5)
	IV	59 (57.8)
WHO 2021 分级，人数（百分比）	2	2 (2.0)
	3	4 (3.9)
	4	66 (64.7)
	缺如	30 (29.4)

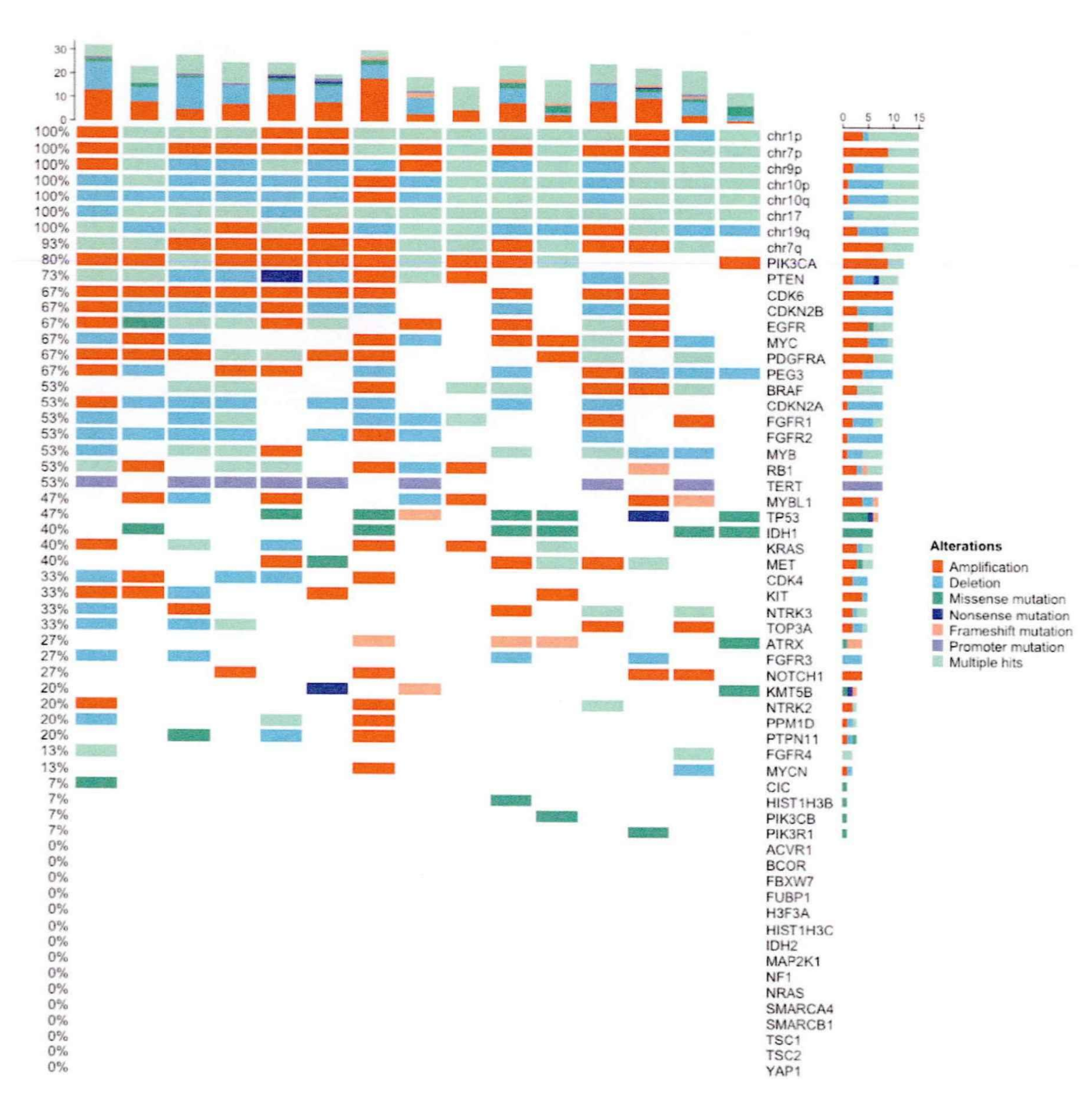


图 1 15 名患者中 60 个分子标志物的瀑布图

3.2 生存结局与预后因素

69 名患者发生了结局事件。所有 102 名患者的中位 OS 为 11.6 个月（95%CI：9.2-13.8 个月），66 名 4 级肿瘤患者为 10.2 个月（95%CI：6.4-13.3 个月），36 名肿瘤级别较低或缺如患者为 13.8 个月（95%CI 下界：11.5 个月）。表 1 中的 19 个特征和附表 2 中的 60 个分子标志物都作为可能与 OS 相关的因素纳入单变量 Cox 回归。在单变量分析中，WHO 2016 分级、WHO 2021 分级、辅助放化疗、进展时间、IDH 突变、TERT 启动子突变、CDK6、CDKN2B、EGFR、FGFR3 和 HIST1H3B 与 OS 显著相关（表 2）。考虑到当前临床实践中 WHO 2016 标准已被 WHO 2021 标准取代，因此 WHO 2016 分级在后续分析中被排除。其余 10 个变量之间存在较强

的相关性（详见附图 1），因此进行了特征选择。这些变量被分别输入 LASSO、基于似然的梯度提升、基于模型的梯度提升和随机生存森林。WHO 2021 分级、辅助放化疗、进展时间、IDH 突变和 EGFR 被全部 4 种算法保留，而其他 5 个因素每个至少被 1 种算法舍弃（附表 4）。保留的 5 个因素参与了多变量 Cox 回归，其中 WHO 2021 分级、辅助放化疗和 EGFR 在向后消除后与 OS 显著相关（表 2）。

表 2 与 OS 显著相关的临床和分子因素

因素	分组	单因素 Cox 回归		多因素 Cox 回归	
		HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
WHO 2016 分级		1.40 (1.01-1.95)	0.044		
WHO 2021 分级	4 级	1		1	
	级别较低或缺如	0.49 (0.29-0.84)	0.010	0.40 (0.22-0.71)	0.002
辅助放化疗	是	0.53 (0.31-0.91)	0.022	0.49 (0.27-0.89)	0.019
	否	1		1	
进展时间		0.99 (0.97-1.00)	0.034		
IDH 突变	是	0.24 (0.08-0.70)	0.009		
	否	1			
	缺如	0.55 (0.33-0.91)	0.019		
TERT 启动子突变	是	2.68 (1.25-5.72)	0.011		
	否	1			
	缺如	1.25 (0.65-2.41)	0.498		
CDK6	变异型	1			
	野生型	0.24 (0.06-0.88)	0.032		
	缺如	0.46 (0.23-0.91)	0.025		
CDKN2B	变异型	1			
	野生型	0.24 (0.06-0.88)	0.032		
	缺如	0.46 (0.23-0.91)	0.025		
EGFR	变异型	1		1	
	野生型	0.15 (0.04-0.57)	0.005	0.19 (0.05-0.73)	0.016
	缺如	0.35 (0.18-0.70)	0.003	0.39 (0.18-0.81)	0.012
FGFR3	变异型	1			
	野生型	0.17 (0.05-0.58)	0.005		

	缺如	0.18 (0.06-0.52)	0.002
HIST1H3B	变异型	1	
	野生型	0.02 (0.00-0.28)	0.003
	缺如	0.02 (0.00-0.23)	0.002

（HR：hazard ratio，风险比；CI：confidence interval，置信区间）

3.3 预后模型

我们基于多变量 Cox 分析的结果建立了预后模型并将其绘制成列线图（图 2）。该图预测了复发性胶质瘤患者接受 BEV 治疗后 6、12 和 18 个月的生存概率。通过自主抽样法对模型进行内部验证后，整体一致性指数（concordance index）为 0.652（95%CI：0.566-0.714），6、12 和 18 个月的时间相关 AUC 分别为 0.677（95%CI：0.516-0.816）、0.654（95%CI：0.470-0.823）和 0.675（95%CI：0.491-0.860）（图 3a）。6 个月 AUC 的 95%CI 下界超过了 0.5，说明模型在预测短期 OS 时的区分度较稳定。校准图的斜率约为 1、截距约为 0，表明了 6、12 和 18 个月 OS 的模型预测与实际观察之间的一致性（图 3b）。

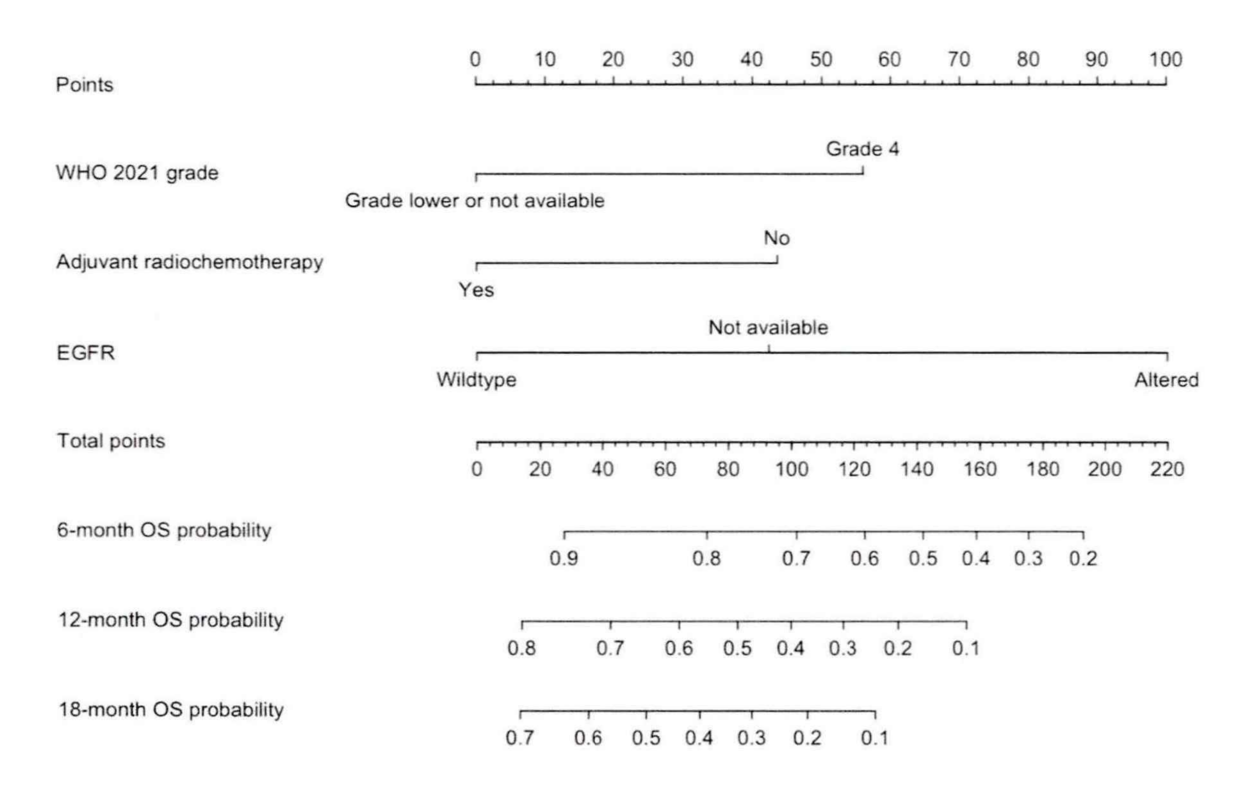


图 2 预测 BEV 治疗后 6、12 和 18 个月生存概率的列线图

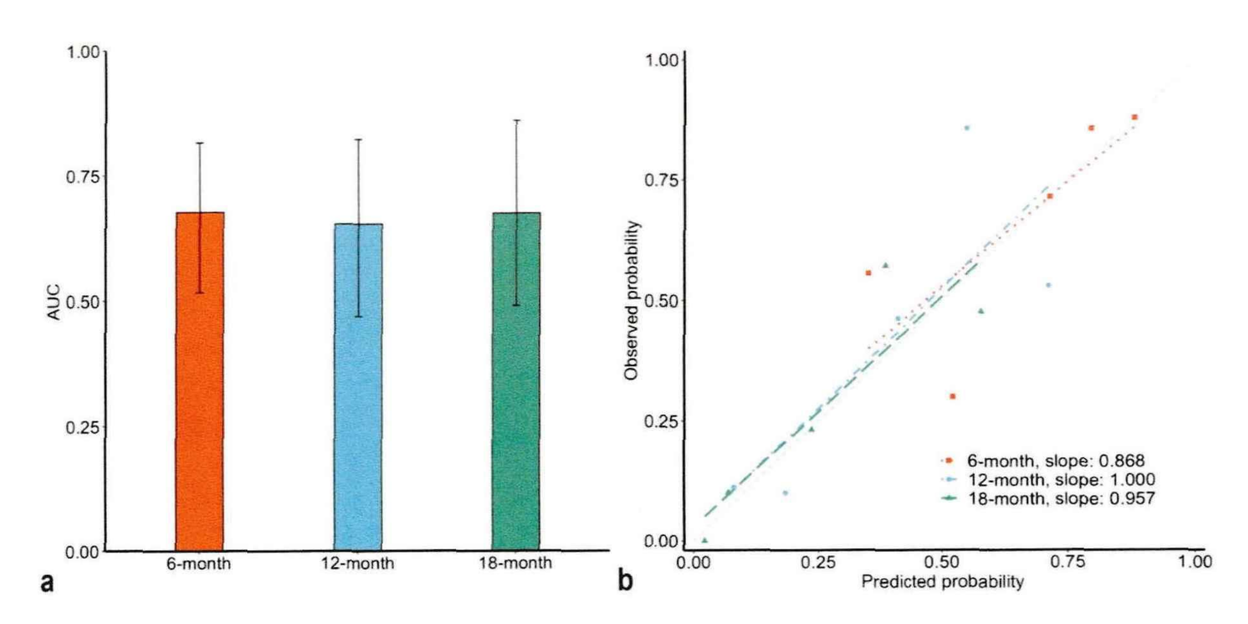


图 3 预后模型的区分度与校准度

4 讨论

本研究开发了一个预后模型用于估计接受BEV治疗的复发性胶质瘤患者在6、12和18个月时的生存概率。该模型利用了辅助治疗、WHO 2021分级和EGFR变异状态的信息，因此仅依赖于病史和肿瘤病理学，在日常临床实践中使用较为方便。这是目前第一个可以覆盖2到4级胶质瘤以及接受多种BEV治疗方案患者的预后模型。

4.1 肿瘤分级与预后的关系

根据我们的模型，在接受BEV治疗的复发性胶质瘤患者中，低级别肿瘤患者使用BEV后的生存期比高级别肿瘤患者更长。这与先前比较BEV治疗与非BEV治疗的高质量临床试验结果一致[11, 12, 27]。在这些试验中，接受BEV治疗的复发性GBM患者的中位OS为9.1-10.0个月[11,27]，而复发性II/III级胶质瘤患者的中位OS为13.8个月[12]。这一结论不应被解释为BEV在低级别复发性胶质瘤中更“有效”，因为与高级别肿瘤相比这些肿瘤的微血管增殖明显较弱且生长速度明显较慢[28, 29]。

4.2 辅助放化疗与预后的关系

2005年的III期EORTC-NCIC试验表明，口服替莫唑胺与放疗联合可以将新诊断GBM患者的中位OS延长至14.6个月[30, 31]。自此，术后辅助放化疗被确立为新诊断GBM的SOC[5, 6]。近期的纵向数据也支持该治疗方案对于临床试验外患者的生存益处[32, 33]。即使是在无法切除的GBM患者中，更强的辅助治疗也与更长的OS显著相关：放化疗组的OS最长，单独放疗或化疗组次之，无辅助治疗组的OS最短[34]。对于低级别胶质瘤患者也推荐使用甲基苄肼（procarbazine）+洛莫司汀+长春新碱（vincristine）（PCV方案）或替莫唑胺与放疗联合，尽管低风险患者可以在术后采取积极观察[5, 6]。本研究将这一模式推广到接受BEV治疗的复发性胶质瘤患者身上。机制上，放化疗可以上调胶质瘤中VEGFR2的表达[35]，从而增加肿瘤对VEGF途径激活的依赖性和对BEV的敏感性[36, 37]。我们可以推测，因为一般情况不佳或个人选择而未完成放化疗的患者会更早出现复发且对BEV的治疗响应更差。

4.3 EGFR与预后的关系

EGFR是GBM中最常发生变异的受体酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinase，RTK）[38]。除扩增外，本研究队列中检测到了R108K、A289V和G598V等错义突变。这些错义突变已被实验证实可以增加EGFR的基因剂量并促进肿瘤发生[39]。

致癌性的EGFR激活通过活化至少3种VEGF转录激活因子（STAT3、SP1、HIF）经由MAPK和PI3K信号级联上调VEGF表达[40]，从而促进了对BEV的耐药性。几项早期研究发现，在复发性胶质瘤患者中EGFR变异状态与对BEV的响应没有显著关联[41-43]。相反，在一项较新的研究中EGFR扩增与较短的应用BEV后进展时间显著相关[44]。因此，本研究发现EGFR变异能独立预测更短的使用BEV后OS具有创新性。

4.4 缺失信息的处理

WHO 2021分级整合了组织学和分子信息，其中分子参数可以在分级时覆盖组织学发现，例如星形细胞瘤中的CDKN2A和/或CDKN2B纯合缺失以及GBM中的TERT启动子突变、EGFR扩增和+7/-10染色体拷贝数变异[2]。然而，基因检测并不总是容易实现，因此WHO 2021分级面临着分子数据可用性的挑战。通过为分子数据缺失的情况分配一个单独的类别，我们的模型在分子信息不足时仍然可以提供预后估计。

4.5 局限性

本研究存在几个局限性。首先，来自北京协和医院神经外科单一机构的患者样本量相对较少，可能导致系统性偏倚。其次，仅有15个肿瘤样本进行了NGS面板检测，这限制了分子因素的显著性和预测模型的性能。具体而言，这一限制降低了检测出显著分子标志物的统计功效，从而限制了模型的预测能力，但同时也突显出检测到的EGFR的显著性是稳健的。第三，构建的预后模型未进行独立验证。尽管我们进行了广泛的检索，但没有找到具有公开详细信息的类似队列。因此，需要进一步的研究来确认该模型的实际价值。

5 结论

本研究开发了一个针对复发性胶质瘤患者表现良好的预后模型，为当前临床场景提供了一个便捷的工具用于评估使用BEV后的OS，将有助于指示更有可能从BEV治疗中受益的患者，并合理预测抗血管生成治疗的潜在结局。

6 参考文献

[1] OSTROM Q T, PRICE M, NEFF C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020 [J]. Neuro Oncol, 2023, 25(12 Suppl 2): iv1-iv99.

[2] LOUIS D N, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. Neuro Oncol, 2021, 23(8): 1231-51.

[3] TENG C, ZHU Y, LI Y, et al. Recurrence- and Malignant Progression-Associated Biomarkers in Low-Grade Gliomas and Their Roles in Immunotherapy [J]. Front Immunol, 2022, 13: 899710.

[4] GARCIA-CABEZAS S, RIVIN DEL CAMPO E, SOLIVERA-VELA J, et al. Re-irradiation for high-grade gliomas: Has anything changed? [J]. World J Clin Oncol, 2021, 12(9): 767-86.

[5] WELLER M, VAN DEN BENT M, PREUSSER M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(3): 170-86.

[6] MOHILE N A, MESSERSMITH H, GATSON N T, et al. Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(4): 403-26.

[7] FRIEDMAN H S, PRADOS M D, WEN P Y, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28): 4733-40.

[8] KREISL T N, KIM L, MOORE K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(5): 740-5.

[9] LI Y, ALI S, CLARKE J, et al. Bevacizumab in Recurrent Glioma: Patterns of Treatment Failure and Implications [J]. Brain Tumor Res Treat, 2017, 5(1): 1-9.

[10] TAAL W, OOSTERKAMP H M, WALENKAMP A M, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(9): 943-53.

[11] WICK W, GORLIA T, BENDSZUS M, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2017, 377(20): 1954-63.

[12] VAN DEN BENT M J, KLEIN M, SMITS M, et al. Bevacizumab and temozolomide in patients with first recurrence of WHO grade II and III glioma, without 1p/19q co-deletion (TAVAREC): a randomised controlled phase 2 EORTC trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(9): 1170-9.

[13] BOTA D A, CHUNG J, DANDEKAR M, et al. Phase II study of ERC1671 plus bevacizumab versus bevacizumab plus placebo in recurrent glioblastoma: interim results and correlations with CD4(+) T-lymphocyte counts [J]. CNS Oncol, 2018, 7(3): CNS22.

[14] REARDON D A, DESJARDINS A, VREDENBURGH J J, et al. Rindopepimut with Bevacizumab for Patients with Relapsed EGFRvIII-Expressing Glioblastoma (ReACT): Results of a Double-Blind Randomized Phase II Trial [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(7): 1586-94.

[15] BRENNER A J, PETERS K B, VREDENBURGH J, et al. Safety and efficacy of VB-111, an anticancer gene therapy, in patients with recurrent glioblastoma: results of a phase I/II study [J]. Neuro Oncol, 2020, 22(5): 694-704.

[16] SAHEBJAM S, FORSYTH P A, TRAN N D, et al. Hypofractionated stereotactic re-irradiation with pembrolizumab and bevacizumab in patients with recurrent high-grade gliomas: results from a phase I study [J]. Neuro Oncol, 2021, 23(4): 677-86.

[17] AHLUWALIA M S, ROGERS L R, CHAUDHARY R, et al. Endoglin inhibitor TRC105 with or without bevacizumab for bevacizumab-refractory glioblastoma (ENDOT): a multicenter phase II trial [J]. Commun Med (Lond), 2023, 3(1): 120.

[18] SOCINSKI M A, JOTTE R M, CAPPUZZO F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC [J]. N Engl J Med, 2018, 378(24): 2288-301.

[19] FINN R S, QIN S, IKEDA M, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma [J]. N Engl J Med, 2020, 382(20): 1894-905.

[20] ZHANG Y, LI Y, FU Q, et al. Combined Immunotherapy and Targeted Therapies for Cancer Treatment: Recent Advances and Future Perspectives [J]. Curr Cancer Drug Targets, 2023, 23(4): 251-64.

[21] TABOURET E, BARRIE M, THIEBAUT A, et al. Limited impact of prognostic factors in patients with recurrent glioblastoma multiforme treated with a bevacizumab-based regimen [J]. J Neurooncol, 2013, 114(2): 191-8.

[22] SCHAUB C, TICHY J, SCHAFER N, et al. Prognostic factors in recurrent glioblastoma patients treated with bevacizumab [J]. J Neurooncol, 2016, 129(1): 93-100.

[23] URUP T, DAHLROT R H, GRUNNET K, et al. Development and validation of a prognostic model for recurrent glioblastoma patients treated with bevacizumab and irinotecan [J]. Acta Oncol, 2016, 55(4): 418-22.

[24] LIAU C T, CHOU W C, WEI K C, et al. Female sex, good performance status, and bevacizumab-induced hypertension associated with survival benefit in Asian patients with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab [J]. Asia Pac J Clin Oncol, 2018, 14(2): e8-e14.

[25] TOFT A, URUP T, CHRISTENSEN I J, et al. Biomarkers in Recurrent Grade III Glioma Patients Treated with Bevacizumab and Irinotecan [J]. Cancer Invest, 2018, 36(2): 165-74.

[26] CARDONA A F, ROJAS L, WILLS B, et al. A comprehensive analysis of factors related to carmustine/bevacizumab response in recurrent glioblastoma [J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21(10): 1364-73.

[27] REARDON D A, BRANDES A A, OMURO A, et al. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Oncol, 2020, 6(7): 1003-10.

[28] GEMPT J, MEYER B. Bevacizumab therapy for recurrent gliomas: another disappointment? [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(9): 1137-8.

[29] SCHIFF D, DE GROOT J F. Lower-grade gliomas: the wrong target for bevacizumab [J]. Neuro Oncol, 2018, 20(12): 1559-60.

[30] STUPP R, MASON W P, VAN DEN BENT M J, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2005, 352(10): 987-96.

[31] STUPP R, HEGI M E, MASON W P, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(5): 459-66.

[32] JAYAMANNE D, WHEELER H, COOK R, et al. Survival improvements with adjuvant therapy in patients with glioblastoma [J]. ANZ J Surg, 2018, 88(3): 196-201.

[33] POON M T C, SUDLOW C L M, FIGUEROA J D, et al. Longer-term (>/= 2 years) survival in patients with glioblastoma in population-based studies pre- and post-2005: a systematic review and meta-analysis [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 11622.

[34] LOBER-HANDWERKER R, DORING K, BOCK C, et al. Defining the impact of adjuvant treatment on the prognosis of patients with inoperable glioblastoma undergoing biopsy only: does the survival benefit outweigh the treatment effort? [J]. Neurosurg Rev, 2022, 45(3): 2339-47.

[35] SAITO N, AOKI K, HIRAI N, et al. Effect of Notch expression in glioma stem cells on therapeutic response to chemo-radiotherapy in recurrent glioblastoma [J]. Brain Tumor Pathol, 2015, 32(3): 176-83.

[36] KUCZYNSKI E A, PATTEN S G, COOMBER B L. VEGFR2 expression and TGF-beta signaling in initial and recurrent high-grade human glioma [J]. Oncology, 2011, 81(2): 126-34.

[37] TABOURET E, TCHOGHANDJIAN A, DENICOLAI E, et al. Recurrence of glioblastoma after radio-chemotherapy is associated with an angiogenic switch to the CXCL12-CXCR4 pathway [J]. Oncotarget, 2015, 6(13): 11664-75.

[38] CANCER GENOME ATLAS RESEARCH N. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways [J]. Nature, 2008, 455(7216): 1061-8.

[39] LEE J C, VIVANCO I, BEROUKHIM R, et al. Epidermal growth factor receptor activation in glioblastoma through novel missense mutations in the extracellular domain [J]. PLoS Med, 2006, 3(12): e485.

[40] LARSEN A K, OUARET D, EL OUADRANI K, et al. Targeting EGFR and VEGF(R) pathway cross-talk in tumor survival and angiogenesis [J]. Pharmacol Ther, 2011, 131(1): 80-90.

[41] CHEN C, HUANG R, MACLEAN A, et al. Recurrent high-grade glioma treated with bevacizumab: prognostic value of MGMT methylation, EGFR status and pretreatment MRI in determining response and survival [J]. J Neurooncol, 2013, 115(2): 267-76.

[42] LAFFAIRE J, DI STEFANO A L, CHINOT O, et al. An ANOCEF genomic and transcriptomic microarray study of the response to irinotecan and bevacizumab in recurrent glioblastomas [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 282815.

[43] MANNEH KOPP R A, SEPULVEDA-SANCHEZ J M, RUANO Y, et al. Correlation of radiological and immunochemical parameters with clinical outcome

in patients with recurrent glioblastoma treated with Bevacizumab [J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21(10): 1413-23.

[44] HOVINGA K E, MCCREA H J, BRENNAN C, et al. EGFR amplification and classical subtype are associated with a poor response to bevacizumab in recurrent glioblastoma [J]. J Neurooncol, 2019, 142(2): 337-45.

7 附录

7.1 附表 1 BEV 的联用药物

药物	人数
替莫唑胺	18
伊立替康	14
洛莫司汀	4
司莫司汀	8
顺铂	1
卡铂	1
卡瑞利珠单抗（camrelizumab）	1
帕博利珠单抗（pembrolizumab）	2
替莫唑胺+顺铂	1
甲基苄肼+洛莫司汀+长春新碱（PCV）	1
异环磷酰胺（ifosfamide）+卡铂+依托泊苷（etoposide）（ICE）	1

7.2 附表 2 二代测序面板

60 个分子标志物					
ACVR1	ATRX	BCOR	BRAF	CDK4	CDK6
CDKN2A	CDKN2B	CIC	EGFR	FBXW7	FGFR1
FGFR2	FGFR3	FGFR4	FUBP1	H3F3A	HIST1H3B
HIST1H3C	IDH1	IDH2	KIT	KMT5B	KRAS
MAP2K1	MET	MYB	MYBL1	MYC	MYCN
NF1	NOTCH1	NRAS	NTRK2	NTRK3	PDGFRA
PEG3	PIK3CA	PIK3CB	PIK3R1	PPM1D	PTEN
PTPN11	RB1	SMARCA4	SMARCB1	TERT	TOP3A
TP53	TSC1	TSC2	YAP1	chr1p	chr7p
chr7q	chr9p	chr10p	chr10q	chr17	chr19q

7.3 附表 3 原发肿瘤的 WHO 2016 和 2021 分型

胶质瘤亚型	分级	人数
WHO 2016 分类		
弥漫性星形细胞瘤，IDH 突变型	II	4

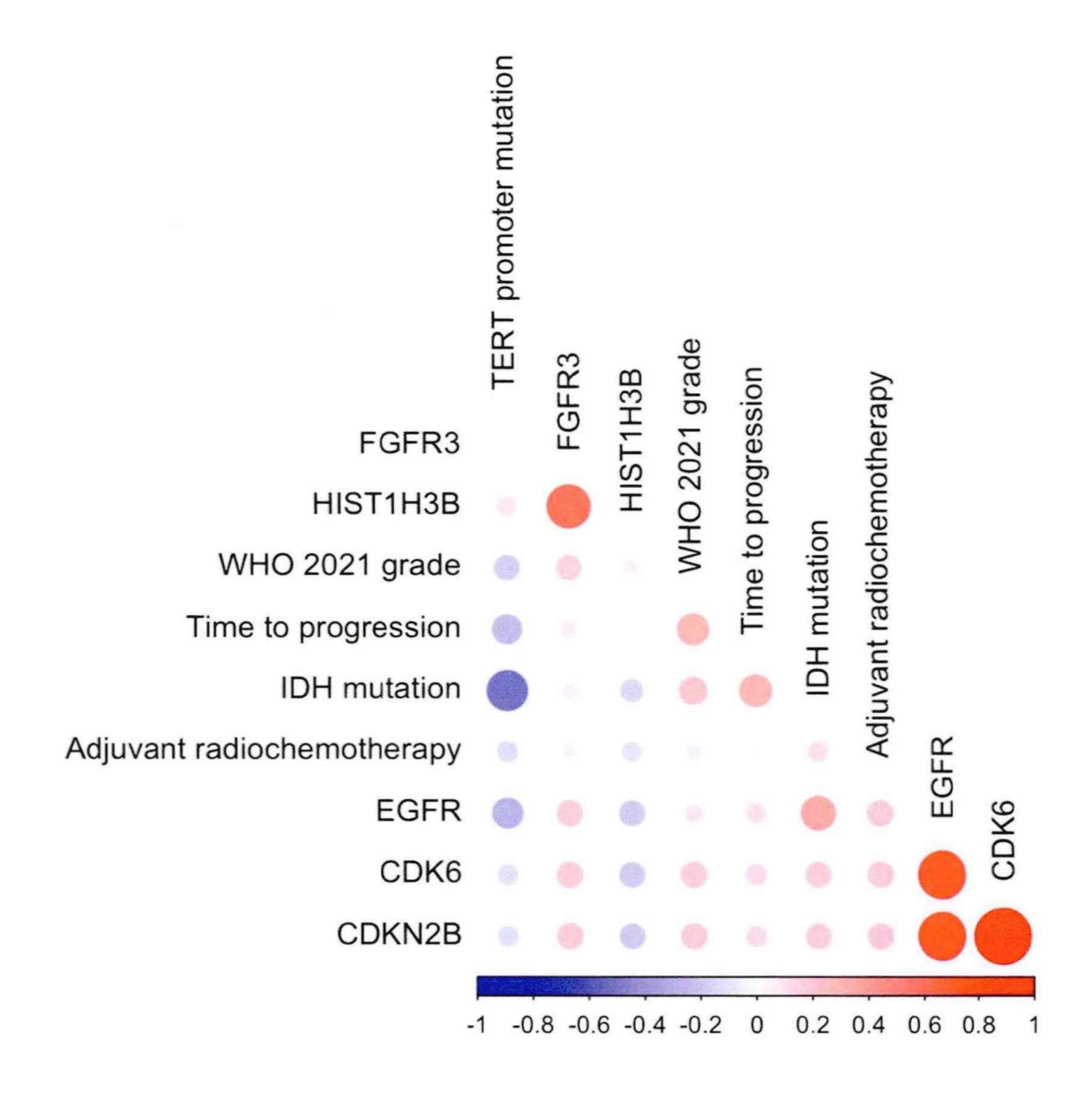
弥漫性星形细胞瘤，IDH 野生型	II	1
弥漫性星形细胞瘤，非特指	II	5
间变性星形细胞瘤，IDH 突变型	III	2
间变性星形细胞瘤，IDH 野生型	III	5
间变性星形细胞瘤，非特指	III	8
少突胶质细胞瘤，IDH 突变和 1p/19q 共缺失型	II	1
少突胶质细胞瘤，非特指	II	2
间变性少突胶质细胞瘤，IDH 突变和 1p/19q 共缺失型	III	3
少突星形细胞瘤，非特指	II	2
间变性少突星形细胞瘤，非特指	III	4
胶质母细胞瘤，IDH 突变型	IV	1
胶质母细胞瘤，IDH 野生型	IV	14
胶质母细胞瘤，非特指	IV	43
弥漫性中线胶质瘤，H3 K27M 突变型	IV	1
多形性黄色瘤型星形细胞瘤	II	1
间变性多形性黄色瘤型星形细胞瘤	III	3
弥漫性胶质瘤	II	1
	III	1
WHO 2021 分类		
星形细胞瘤，IDH 突变型	2	1
	3	1
	4	3
	缺如	2
少突胶质细胞瘤，IDH 突变和 1p/19q 共缺失型	2	1
胶质母细胞瘤，IDH 野生型	4	19
多形性黄色瘤型星形细胞瘤	3	2
弥漫性胶质瘤，IDH 野生型，非特指	3	1
非特指	4	44
	缺如	28

7.4 附表 4 机器学习特征选择

	LASSO	基于似然的梯度提升	基于模型的梯度提升	随机生存森林	四者交集
WHO 2021 分级	√	√	√	√	√

辅助放化疗	√	√	√	√	√
进展时间	√	√	√	√	√
IDH 突变	√	√	√	√	√
TERT 启动子突变	√	√		√	
CDK6					
CDKN2B					
EGFR	√	√	√	√	√
FGFR3		√		√	
HIST1H3B				√	

7.5 附图 1 单变量 Cox 回归显著变量的相关性热图



7.6 英文缩略词表

英文缩写	英文全称	中文全称
ANG	angiogenin	血管生成素
Akt	protein kinase B	蛋白激酶 B
CD	cluster of differentiation	分化簇
CDK	cyclin-dependent kinase	周期蛋白依赖性激酶
CDKN	cyclin-dependent kinase inhibitor	周期蛋白依赖性激酶抑制因子
CXCR	CXC chemokine receptor	CXC 趋化因子受体
c-KIT	KIT receptor tyrosine kinase	KIT 受体酪氨酸激酶
EGFR	epidermal growth factor receptor	表皮生长因子受体
ERK	extracellular signal-regulated kinase	胞外信号调节激酶
Fas	Fas receptor	Fas 受体
FGFR	fibroblast growth factor receptor	成纤维细胞生长因子受体
FLT	FMS-like tyrosine kinase	FMS 样酪氨酸激酶
GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor	粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子
HGF	hepatocyte growth factor	肝细胞生长因子
HIF	hypoxia-inducible factor	缺氧诱导因子
HIST1H3	histone cluster 1 H3 family	组蛋白簇 1 H3 家族
IDH	isocitrate dehydrogenase	异柠檬酸脱氢酶
MAPK	mitogen-activated protein kinase	有丝分裂原活化蛋白激酶
MEK	mitogen-activated protein kinase kinase	有丝分裂原活化蛋白激酶激酶
MET	mesenchymal-epithelial transition factor	间质-上皮转化因子
MGMT	O^6-methylguanine-DNA methyltransferase	O^6-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶
mTOR	mammalian target of rapamycin	哺乳动物雷帕霉素靶蛋白
PD-1	programmed death protein 1	程序性死亡蛋白 1
PD-L1	programmed death ligand 1	程序性死亡配体 1
PDGFR	platelet-derived growth factor receptor	血小板衍生生长因子受体
PGF	placental growth factor	胎盘生长因子

PI3K	phosphoinositide 3-kinase	磷脂酰肌醇 3-激酶
PKC	protein kinase C	蛋白激酶 C
PTEN	phosphatase and tensin homolog	磷酸酶和张力蛋白同源物
RAF	RAF kinase	RAF 激酶
RAS	Ras GTPase	Ras GTP 酶
SP	specific protein	特异性蛋白
Src	Src protein tyrosine kinase	Src 蛋白酪氨酸激酶
STAT	signal transducer and activator of transcription	信号转导及转录激活蛋白
TERT	telomerase reverse transcriptase	端粒酶逆转录酶
TIE	tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains	具有免疫球蛋白样和表皮生长因子样结构域的酪氨酸激酶
TGF	transforming growth factor	转化生长因子
TNFR	tumor necrosis factor receptor	肿瘤坏死因子受体
TP53	tumor protein P53	肿瘤蛋白 P53
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮生长因子
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor	血管内皮生长因子受体

8 文献综述：贝伐珠单抗治疗复发性胶质瘤的临床试验回顾

胶质瘤是起源于神经胶质或前体细胞的肿瘤，约占所有原发性中枢神经系统（central nervous system，CNS）肿瘤的24%以及恶性肿瘤的81%[1]。我国胶质瘤的年发病率为5~8/10万，5年生存率在全身肿瘤中仅高于胰腺癌和肺癌[2]。2021年第5版世界卫生组织（World Health Organization，WHO）CNS肿瘤分类[3]将胶质瘤分为1~4级，1、2级为低级别胶质瘤（low-grade glioma，LGG），3、4级为高级别胶质瘤（high-grade glioma，HGG）。根据组织和分子病理学特征，胶质瘤在该分类下分为5类：成人型弥漫性胶质瘤、儿童型弥漫性LGG、儿童型弥漫性HGG、局限性星形细胞胶质瘤和室管膜肿瘤[2]。

原发性胶质瘤的治疗原则是包括最大安全范围手术切除、放疗和化疗的综合治疗[2,4,5]，其中经典化疗方案包括基于替莫唑胺（temozolomide）的Stupp方案[6,7]以及基于甲基苄肼（procarbazine）、洛莫司汀（lomustine）和长春新碱（vincristine）的PCV方案[8-13]。然而，对于复发性胶质瘤目前尚无标准治疗（standard of care，SOC）[2,4,5]。因此，探究复发性胶质瘤的治疗策略是当前胶质瘤临床研究的重要方向。

贝伐珠单抗（bevacizumab，BEV）是一种靶向VEGFA的人源化单克隆抗体，已被广泛用于结直肠癌、乳腺癌、非小细胞肺癌、肾细胞癌、卵巢癌、宫颈癌、肝细胞癌等多种恶性肿瘤的治疗[14]。两项III期随机对照试验（randomized controlled trial，RCT）表明，在新诊断胶质母细胞瘤（glioblastoma，GBM）的SOC中加入BEV没有生存获益[15,16]。而在复发性胶质瘤中，尽管仍缺乏延长总生存期（overall survival，OS）的直接证据，但由于其在减少激素用量、缓解症状、改善生活质量方面的作用，BEV于2009年被美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration，FDA）批准用于治疗复发性GBM[17]，并被纳入最新版的主要胶质瘤诊疗指南[2,4,5]。

本文通过PubMed文献检索，对截至2024年4月、以英文正文形式发表的BEV用于治疗成人复发性胶质瘤患者的前瞻性临床试验结果，从BEV单药、与细胞毒药物联合、与靶向治疗联合、与免疫治疗联合、与放疗联合等5个方面进行回顾，进而为BEV在成人复发性胶质瘤中的临床应用及研究前景提出展望。

8.1 BEV单药

Kreisl等人在一项II期试验（NCT00393094）中发现BEV单药具有抗胶质瘤活性[18]。48名复发性GBM患者的客观缓解率（objective response rate，ORR）为35%，6个月无进展生存率（6-month progression-free survival rate，PFS6）为29%，

中位无进展生存期（progression-free survival，PFS）为 3.7 个月，中位 OS 为 7.2 个月。2010 年的一项 II 期试验（NCT00337207）表明，15mg/kg 每 3 周一次的 BEV 方案在复发性 HGG 患者中同样具有抗肿瘤活性[19]。对于所纳入的 61 名患者，ORR 和 PFS6 分别为 24.5%和 31%，中位 PFS 和 OS 分别为 3.3 和 7.1 个月。BEV 单药治疗在一项 II 期试验（NCT00271609）中使复发性间变性胶质瘤患者产生了较高比例的影像学缓解，但并未达到 PFS6 的预期终点[20]。31 名患者的 ORR 为 43%，PFS6 为 20.9%，中位 PFS 为 2.9 个月，中位 OS 为 12 个月。日本一项在 31 名复发性 HGG 患者中开展的 II 期试验（JapicCTI-090841）显示，BEV 单药在东亚人群中的疗效与在欧美人群中相似：29 名复发性 GBM 患者的 ORR 为 27.6%，PFS6 为 33.9%，中位 PFS 为 3.3 个月，中位 OS 为 10.5 个月[21]。II 期 AVAREG 试验（NCT01474239）表明，BEV 单药与福莫司汀（fotemustine）单药治疗复发性 GBM 的效果具有可比性。91 名患者按 2:1 随机接受 BEV 或福莫司汀单药治疗，ORR 分别为 29%和 9%，PFS6 分别为 26.3%和 10.7%，中位 PFS 分别为 3.38 和 3.45 个月，中位 OS 分别为 7.3 和 8.7 个月[22]。III 期 CheckMate 143 试验（NCT02017717）中，369 名复发性 GBM 患者按 1:1 随机接受 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗（nivolumab）和 BEV 治疗[23]。两组的主要终点中位 OS 相当（9.8 和 10 个月，$p=0.76$），但 BEV 组的 ORR（7.8%和 23.1%，95%置信区间[confidence interval，CI]为 4.1-13.3%和 16.7-30.5%）、PFS6（15.7%和 29.6%，95%CI 为 10.8-21.5%和 22.7-36.9%）和中位 PFS（1.5 和 3.5 个月，$p<0.001$）显著较高。

超选择性动脉内脑灌注（superselective intra-arterial cerebral infusion，SIACI）是一种剂量增强技术，可以使化疗药物比常规静脉注射更集中和局部地输送到脑部肿瘤。最高 15mg/kg 的 SIACI BEV 在一项 I 期试验（NCT00968240）中被证明对于复发性 HGG 患者是安全且可耐受的[24]。14 名患者接受了 1 剂动脉内 BEV，其中 12 名患者继续接受了常规的静脉内 BEV 输注。所有患者的 ORR 为 57%，中位 PFS 为 10 个月，中位 OS 为 8.8 个月（部分患者在未进展的情况下死亡）[25]。在该团队后续的 I/II 期临床试验（NCT01269853）中，16 名复发性 GBM 患者进行单次 15mg/kg SIACI BEV 后的不良反应极少，ORR 为 44%，中位 PFS 和 OS 分别为 3.9 和 11.8 个月[26]。

8.2 BEV 与细胞毒药物联合

8.2.1 伊立替康（irinotecan）

2007 年的一项 II 期试验（NCT00268359）最早证明了 BEV 联合伊立替康在复发性 HGG 患者中的安全性和有效性[27, 28]。35 名复发性 GBM 患者被分为 2 个队列，队列 1 每 2 周接受 10mg/kg BEV 加伊立替康，队列 2 在每个 42 天的周期中每 21 天

接受 15mg/kg BEV 同时在第 1、8、22 和 29 天接受伊立替康[27]。两方案药效相似但方案 2 的毒性更强。所有患者的 ORR 为 57%，PFS6 为 46%，中位 PFS 和 OS 分别为 5.6 和 9.8 个月。同一试验方案在复发性 III 级胶质瘤患者中也取得了一致的结果[28]。33 名患者的 ORR 为 61%，PFS6 为 55%，中位 PFS 为 7 个月，中位 OS 为 15.2 个月。在使用 BEV 后进展的复发性 GBM 患者中进一步将 BEV 与伊立替康联用（NCT00393094）效果不佳，没有患者出现影像学缓解，中位 PFS 仅为 1 个月[18]。II 期 BRAIN/AVF3708g 试验（NCT00345163）纳入了 167 名复发 GBM 患者并按 1:1 随机分组接受 BEV 单药和 BEV 联合伊立替康治疗[29]。BEV 单用组和 BEV 联用伊立替康组的 ORR 分别为 28.2%和 37.8%，PFS6 分别为 42.6%和 50.3%，中位 PFS 分别为 4.2 和 5.6 个月，中位 OS 分别为 9.2 个月和 8.7 个月。

8.2.2 依托泊苷（etoposide）

在一项评估 BEV 联用依托泊苷对于复发性 HGG 疗效的 II 期试验（NCT00612430）中，32 名 III 级胶质瘤患者和 27 名 GBM 患者的 ORR 分别为 24%和 23%，PFS6 分别为 41%和 44%，中位 PFS 分别为 5.6 和 4.2 个月，中位 OS 分别为 14.7 和 10.8 个月[30]。这说明 BEV 联用依托泊苷的抗肿瘤活性与 BEV 单药或 BEV 联用伊立替康相似。但该联用方案的毒性明显高于单用 BEV：最常见的 3 级以上不良事件包括中性粒细胞减低（24%）、血栓形成（12%）、感染（8%）和高血压（3%）。

8.2.3 替莫唑胺

Verhoeff 等人在荷兰开展了一项评估 BEV 联合强化剂量替莫唑胺的 I/II 期临床试验（ISRCTN23008679），23 名复发性 HGG 患者接受了 BEV 每 3 周 10mg/kg 和替莫唑胺每日 50mg/m^2 治疗[31]。该方案耐受性较好，但 ORR、PFS6、中位 PFS 和中位 OS 分别为 20%、17.4%、3.2 个月和 4.0 个月，与其他含 BEV 疗法相比较低。另一项 II 期试验（NCT00501891）使用了相同的替莫唑胺强化剂量与 BEV 每 2 周 10mg/kg 联用[32]。32 名复发性 GBM 患者的 ORR 为 28%，PFS6 为 18.8%，中位 PFS 为 3.7 个月，中位 OS 为 8.7 个月，劣于其他研究中使用 BEV 单药或 BEV 联用伊立替康的结果。两项 II 期试验的结果提示了 BEV 与常规剂量替莫唑胺联用的可行性与可耐受性。在 Sepúlveda 等人的研究（NCT01115491）中，32 名复发性 GBM 患者接受了 BEV 每 2 周 10mg/kg 和替莫唑胺每 28 天第 1~7 日和第 15~21 日每日 150mg/m^2 治疗，ORR 为 40%，PFS6 为 21.9%，中位 PFS 和 OS 分别为 4.2 和 7.3 个月[33]。在 Badruddoja 等人的研究（NCT00883298）中，30 名复发性 GBM 患者接受 BEV 每 28 天第 1 日和第 15 日静脉 10mg/kg 联合替莫唑胺每 28 天第 1~5 日和第

15~19 日口服 100mg/m² 治疗之后，ORR 为 53%，PFS6 为 52%，中位 PFS 为 5.3 个月，中位 OS 为 7.1 个月[34]。II 期 TAVAREC/EORTC 26091 试验（NCT01164189）在 155 名没有 1p/19q 共缺失的复发性 II/III 级胶质瘤患者中按 1:1 随机分组比较了 BEV 联用替莫唑胺与替莫唑胺单药的疗效，发现 BEV 联用替莫唑胺对比单用替莫唑胺不能延长生存期（中位 PFS：6.9 和 6.1 个月，中位 OS：13.8 和 15.0 个月）且严重不良反应发生率更高（58%和 23%）[35]。

8.2.4 亚硝基脲类

荷兰的 II 期 BELOB 试验（NTR1929）将 153 名复发性 GBM 患者按 1:1:1 随机分组对比了 BEV 联合洛莫司汀、BEV 单药和洛莫司汀单药[36]。对于主要终点 9 个月无进展生存率，BEV 联合洛莫司汀 90mg/m² 组为 59%，BEV 单药组为 38%，洛莫司汀单药组为 43%。尽管该试验的统计学效能不足以正式比较各组的结局，但仍然可以提示两药联用的活性可能强于任一单药，同时不支持 BEV 单药在复发性 GBM 中的应用。在后续的 III 期 EORTC 26101 试验（NCT01290939）中，437 名复发性 GBM 患者按 2:1 随机接受 BEV 联合洛莫司汀或洛莫司汀单药[37]。虽然 BEV 联用洛莫司汀相比洛莫司汀单药显著提升了 ORR（41.5%和 13.9%，95%CI 为 35.5-47.8%和 8.6-20.8%）和中位 PFS（4.2 和 1.5 个月，$p<0.001$），但主要终点中位 OS 没有获益（9.1 和 8.6 个月，$p=0.65$）。一项纳入了 71 名复发性 GBM 患者的 II 期试验（NCT01067469）按 1:1 分组比较了低剂量 BEV（5mg/kg）联用洛莫司汀与标准剂量 BEV 单用的药效：低剂量 BEV 联合洛莫司汀组的 PFS6、中位 PFS 和中位 OS 与标准剂量BEV组均无显著差异（PFS6：36.4%和23.6%，95%CI为23.3-57.1%和 12.9-43.3%；中位 PFS：4.3 和 4.1 个月，$p=0.19$；中位 OS：9.6 和 8.3 个月，$p=0.75$）[38]。

意大利的两项 II 期试验评估了 BEV 与福莫司汀的联用方案。在 Soffietti 等人的研究中，54 名复发性 GBM 患者的 ORR 为 52%，PFS6 为 42.6%，中位 PFS 为 5.2 个月，中位 OS 为 9.1 个月[39]。在 Vaccaro 等人的研究中，26 名复发性 HGG 患者的 ORR 为 31%，PFS6 为 23%，中位 PFS 和 OS 分别为 4 和 6 个月[40]。这两项试验的结果表明，BEV 和福莫司汀联用与 BEV 或福莫司汀单用的历史对照相比不提供额外的生存获益。

8.2.5 卡铂（carboplatin）

澳大利亚团队开展的 II 期 CABARET 试验（ACTRN12610000915055）的第一部分将 122 名复发性 GBM 患者按 1:1 随机分组比较了 BEV 联合卡铂与 BEV 单药方案的疗效[41]。两组的 ORR 分别为 14%和 6%（$p=0.18$），中位 PFS 均为 3.5 个月

（p=0.66），中位 OS 分别为 6.9 和 7.5 个月（p=0.38），同时联用组的不良事件较多。因此加用卡铂增强了毒副作用却没有额外的临床获益。在 CABARET 试验的第二部分中，48 名再次进展的 GBM 患者重新按 1:1 随机分为两组，继续或停止接受 BEV 治疗[42]。两组的中位 PFS 分别为 1.8 和 2.0 个月（p=0.81），中位 OS 分别为 3.4 和 3.0 个月（p=0.56），提示在疾病再次进展后继续使用 BEV 没有明确的生存获益。

8.2.6 卡培他滨（capecitabine）

一项 0/I 期试验（NCT02669173）探究了 BEV 与卡培他滨的联用方案[43]。11 名复发性 GBM 患者按卡培他滨剂量递增分组（150、300 和 450mg 每天 2 次），手术前 5~7 天使用卡培他滨单药，随后使用 BEV 联合卡培他滨。联合方案的耐受性佳，全部患者的 PFS6 为 45%，中位 PFS 为 5.8 个月，中位 OS 为 11.5 个月。对患者外周血和复发肿瘤样本的进一步分析发现，BEV 联用卡培他滨与循环髓系来源抑制细胞（myeloid-derived suppressor cell，MDSC）水平下降和肿瘤微环境细胞毒性免疫浸润增加有关。

8.2.7 试验药物

TH-302（evofosfamide）是烷化剂溴异磷酰胺芥的亚硝基咪唑啉前药，在缺氧条件下其亚硝基咪唑啉位点被细胞内还原酶还原，释放出溴异磷酰胺芥发挥脱氧核糖核酸（deoxyribonucleic acid，DNA）交联剂的作用。在 Brenner 等人开展的试验（NCT02342379）中，I 期阶段 28 名 BEV 耐药的复发性 GBM 患者被分为 4 组接受递增剂量的 TH-302 和 BEV 联合治疗[44]。包括最大剂量 TH-302（670mg/m^2）在内的联用方案都耐受良好。所有患者的 ORR 为 17.4%，中位 PFS 和 OS 分别为 2.2 和 4.6 个月。在后续的 II 期阶段中，33 名 BEV 耐药的复发性 GBM 患者接受了 BEV 联用 670mg/m^2 TH-302 治疗，ORR 为 9%，4 个月无进展生存率为 31%，中位 PFS 和 OS 分别为 1.8 和 4.3 个月，结果优于 BEV 耐药患者进一步接受 BEV 联用方案的历史数据[45]。

TPI 287 是一种新型的微管稳定剂，属于紫杉烷类药物。一项 I 期试验（NCT01933815）纳入了 24 名复发性 GBM 患者，接受 BEV 联合 140~220mg/m^2 TPI 287 治疗[46]。联合方案耐受良好，没有观察到剂量限制毒性（dose-limiting toxicity，DLT），因此最大耐受剂量（maximum tolerated dose，MTD）不能确定，选择 200mg/m^2 为 II 期试验剂量。患者的 PFS6 为 40%，中位 PFS 为 5.5 个月，中位 OS 为 13.4 个月。

8.2.8 双药联合方案对比

2011 年一项 II 期研究（NCT00613028）显示，在 BEV 耐药的复发性 GBM 患者中，采用依托泊苷或替莫唑胺与 BEV 联合治疗是无效的[47]。23 名患者每 2 周接受 10mg/kg BEV，同时口服依托泊苷（在每 28 天一个周期中每天 50mg/m² 连续 21 天）或替莫唑胺（每天 50mg/m²）。由于未观察到任何影像学缓解，研究在中期分析时被终止。依托泊苷组 10 名患者和替莫唑胺组 13 名患者的 PFS6 分别为 7.7% 和 0%，中位 PFS 分别为 8.1 和 4.1 个月，中位 OS 为 19.0 和 12.6 个月。

II 期 ACRIN 6677/RTOG 0625 试验（NCT00433381）确认了 BEV 与伊立替康或替莫唑胺联用对复发性 GBM 的活性[48]。123 名患者按 1:1 随机接受伊立替康（125mg/m² 每 2 周）或替莫唑胺（75~100mg/m² 每 28 天连续 21 天）联用 BEV 治疗。伊立替康组和替莫唑胺组的 ORR 分别为 27.8%和 19.0%，中位 PFS 分别为 4.1 和 4.7 个月，中位 OS 分别为 7.7 和 9.4 个月。对于主要终点 PFS6，两组的 PFS6 分别为 38.6%和 39.0%，都达到了预设的疗效阈值 35%。

8.2.9 三药联合方案

Reardon 等人的 II 期试验（NCT00953121）探究了 BEV 联用卡铂和伊立替康在复发性 GBM 患者中的安全性和有效性。对于 BEV 耐药患者，在 BEV 基础上加入卡铂和伊立替康耐受性尚可且有一定抗肿瘤活性：25 名患者的 ORR、PFS6、中位 PFS 和中位 OS 分别为 0%、16%、2.3 个月和 5.8 个月[49]。对于 BEV 初治患者，BEV 联用卡铂及伊立替康显著增加了毒副作用且未达到既往单用 BEV 所获得的抗肿瘤活性：40 名患者的 ORR、PFS6、中位 PFS 和中位 OS 分别为 33%、46.5%、5.9 个月和 8.3 个月[50]。

L-甲基叶酸（L-methylfolate）是一种甲基供体，在体外实验中可以增加胶质瘤细胞的全局 DNA 甲基化水平，因此有潜力作为替莫唑胺的增敏剂。一项 I 期试验（NCT00953121）探索了 BEV、替莫唑胺和 L-甲基叶酸联合治疗复发性 GBM[51]。14 名患者接受了 BEV（10mg/kg 每 2 周一次）、替莫唑胺（每天 75mg/m² 每月 5 天）和 L-甲基叶酸（15/30/60/90mg 每天）治疗，ORR 为 43%，中位 PFS 和 OS 分别为 6 和 9.5 个月，与研究机构的 BEV 单药回顾性队列数据（4.1 和 8.6 个月）无显著差异。患者复发肿瘤尸检样本检测到 DNA 甲基化水平相比原发肿瘤配对样本升高 25%，提示 L-甲基叶酸的加入导致了甲基化组重编程。

8.3 BEV 与靶向治疗联合

8.3.1 靶向 PTEN/PI3K/Akt/mTOR 与 RAS/RAF/MEK/ERK 轴[52]

8.3.1.1 单克隆抗体

西妥昔单抗（cetuximab）是一种可以结合并抑制 EGFR 的人鼠嵌合单克隆抗体。丹麦一项II期试验（NCT00463073）纳入了43名复发性GBM患者接受BEV、伊立替康和西妥昔单抗的三联治疗[53]。该方案除皮肤毒性外耐受性可。药效数据方面，患者的ORR为26%，PFS6为33%，中位PFS为3.7个月，中位OS为7.7个月，与只使用BEV联合伊立替康相比并不表现出明显优势。

RO5323441是一种人源重组抗PGF单克隆抗体，可以拮抗PGF与VEGFR1结合、抑制血管生成通路的激活。在一项I期试验（NCT01308684）中，22名首次复发的GBM患者按照剂量递增设计接受了BEV和625/1250/2500mg RO5323441联合治疗[54]。该方案耐受良好，没有达到MTD。但联合治疗的ORR、PFS6、中位PFS和中位OS分别为22.7%、22.7%、3.5个月和8.5个月，临床活性与BEV单药相比没有明显提升。

II期 GO27819 试验（NCT01632228）研究了 BEV 联用人源抗 MET 单克隆抗体 RO5490258（onartuzumab）的治疗方案[55]。129名复发性 GBM 患者按 1:1 随机分别接受 BEV+RO5490258 和 BEV+安慰剂，ORR 分别为 22.2%和 23.7%，PFS6 分别为 33.9%和 29.0%（p=0.56），中位 PFS 分别为 3.9 和 2.9 个月（p=0.74），中位OS分别为8.8和12.6个月（p=0.14）。没有证据表明在BEV基础上加入RO5490258有进一步的临床获益。

结合HGF的AMG 102（rilotumumab）是另一种抑制MET通路的抗克隆抗体。36 名复发性 IV 级胶质瘤患者在一项 II 期试验（NCT01113398）中接受了 BEV 联用 AMG 102 治疗，ORR 和 PFS6 分别为 27.8%和 41.7%，中位 PFS 和 OS 分别为 4.8 和 11.2 个月，此外有 11%的患者出现严重不良反应[56]。因此，与单用 BEV 相比 AMG 102 与 BEV 联合治疗并未显著改善缓解率或生存期，而且药物毒性限制了该方案的应用价值。

8.3.1.2 酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitor，TKI）

2010年一项II期试验（NCT00671970）评估了BEV联用EGFR TKI厄洛替尼（erlotinib）在复发性HGG患者中的疗效[57]。对于25名GBM患者，ORR为48%，PFS6为29.2%，中位 PFS 为 4.2 个月，中位 OS 为 10.4 个月；对于 32 名间变性胶质瘤患者，ORR为32%，PFS6为43.8%，中位PFS为5.5个月，中位OS为16.6个月。与其他含 BEV 方案的历史数据相比，该方案带来的生存获益与影像学缓解程度相似。

索拉非尼（sorafenib）可以抑制 RAF、VEGFR2/3、c-KIT、PDGFRβ 等多种分子的激酶活性。II 期 N0776 试验（NCT00621686）探究了 BEV 与该药联用治疗复

发性 GBM 患者，但试验结果与使用 BEV 的历史对照相比没有明显改善：54 名患者的 ORR 为 18.5%，PFS6 为 20.4%，中位 PFS 和 OS 分别为 2.9 和 5.6 个月[58]。

MLN 518（tandutinib）是第 3 类受体酪氨酸激酶（receptor tyrosine kinase，RTK）的选择性抑制剂，对 FLT3、c-KIT 和 PDGFRβ 有较强活性。一项 II 期试验（NCT00667394）在 41 名复发性 GBM 患者中测试了 BEV 联合 MLN 518 的安全性和有效性[59]。患者的 ORR 为 24%，PFS6 为 23%，中位 PFS 和 OS 分别为 4.1 和 11.0 个月。所有患者都出现了治疗相关的不良反应。因此 BEV 联用 MLN 518 有效性与 BEV 单药相当但毒性更强。

I/II 期 N0872 试验（NCT00892177）对比了 BEV 联合广谱 Src 激酶抑制剂达沙替尼（dasatinib）或安慰剂治疗复发性 GBM 的效果[60]。I 期部分纳入 16 名患者进行了剂量递增试验，达沙替尼联用 BEV 时的 MTD 被定为 100mg 每天 2 次。II 期部分中，128 名患者按 2:1 随机分为达沙替尼组和安慰剂组，两组的主要及次要终点均无统计学差异：ORR 分别为 15.7%和 26.3%（p=0.21），PFS6 分别为 28.9%和 18.4%（p=0.22），中位 PFS 均为 3.2 个月（p=0.27），中位 OS 分别为 7.3 和 7.7 个月（p=0.83）。故与单独使用 BEV 相比，BEV 联合达沙替尼并未显著改善复发性 GBM 患者的预后。

安罗替尼（anlotinib）是一种多靶点 TKI，可以靶向 VEGFR、PDGFR、FGFR、c-KIT 等蛋白，目前已在我国获批治疗非小细胞肺癌、小细胞肺癌、软组织肉瘤、甲状腺髓样癌等肿瘤。在国内一项 II 期试验（NCT04822805）中，安罗替尼单药或联合 BEV 治疗复发性 HGG 显示出较好的安全性和有效性[61]。18 名患者接受了安罗替尼单药治疗，7 名患者接受了联合 BEV 治疗。联用组的 ORR 显著高于单用组（43%和 28%，p=0.02），但生存期无显著差异（中位 PFS：8.0 和 4.2 个月，p=0.30；中位 OS：9.8 和 15.0 个月，p=0.47）。此外，联用组的治疗相关不良反应发生率也显著高于单用组（100%和 78%，p=0.04）。

8.3.1.3 其他靶向 PTEN/PI3K/Akt/mTOR 与 RAS/RAF/MEK/ERK 轴的药物

替西罗莫司（temsirolimus）是一种 mTOR 抑制剂，可以通过减少 VEGF 的合成抑制肿瘤血管生成。丹麦一项 II 期研究（NCT00800917）探索了 BEV 联用替西罗莫司治疗 BEV 耐药的复发性 GBM 患者[62]。该方案未显示抗肿瘤活性，13 名患者中没有人达到影像学缓解，中位 PFS 和 OS 分别仅为 1.9 和 3.5 个月。

LY317615（enzastaurin）是一种大环双吲哚基马来酰亚胺，靶向 PKC 和 PI3K/Akt 途径，诱导细胞凋亡，抑制细胞增殖和 VEGF 诱导的血管生成。一项 II 期试验（NCT00586508）表明，BEV 联合该药在复发性 HGG 患者中耐受性可，但临床缓解率和生存期与 BEV 单药相比没有明显提升：41 名间变性胶质瘤患者的

ORR、PFS6、中位 PFS 和中位 OS 分别为 46%、32%、4.4 个月和 12.4 个月，40 名 GBM 患者的 ORR、PFS6、中位 PFS 和中位 OS 分别为 22%、21%、2.0 个月和 7.5 个月[63]。

BKM120（buparlisib）一种泛 I 类 PI3K 抑制剂，在体外实验中对于 GBM 细胞系具有抗增殖和促凋亡作用。一项 II 期试验（NCT01349660）中，76 名复发性 GBM 患者接受了 BEV 联合 BKM120 治疗[64]。该研究观察到的联用方案疗效与先前报道的BEV单药疗效相似，ORR为26%，PFS6为36.5%，中位PFS为4.0个月。同时，尽管 BKM120 的每日剂量很低，联合方案的耐受性仍然较差。因此不建议进一步开发这种联合方案用于 GBM 的治疗。

8.3.2 组蛋白去乙酰化酶（histone deacetylase，HDAC）抑制剂

伏林司他（vorinostat）是第一个获得美国 FDA 批准上市的 HDAC 抑制剂。2012 年一项纳入 19 名复发性 GBM 患者的 I 期试验（NCT00762255）确定了伏林司他在联合使用 BEV 和伊立替康时的 MTD 为每 28 天第 1~7 日和第 15~21 日每日 400mg[65]。患者的中位 PFS 和 OS 分别为 3.6 和 7.3 个月。2018 年一项 I/II 期试验（NCT00939991）在复发性 HGG 患者中尝试了 BEV、替莫唑胺和伏林司他的三联方案[66]。I 期结果同样表明伏林司他的 MTD 为 400mg。II 期部分 39 名 GBM 患者的 ORR 为 43.6%，PFS6 为 53.8%，中位 PFS 为 6.7 个月，中位 OS 为 12.5 个月，相比历史对照没有显著改善。Ghiaseddin 等人通过一项 II 期试验（NCT01738646）评价了 BEV+伏林司他二联治疗复发性 GBM 的效果[67]。40 名患者的 ORR 为 22.5%，PFS6 为 30.0%，中位 PFS 为 3.7 个月，中位 OS 为 10.4 个月，与既往 BEV 单药治疗的结局相当。另一项 II 期试验（NCT01266031）则在复发性 GBM 患者中直接比较了 BEV 联用伏林司他与 BEV 单药的优劣[68]。49 名联用组患者与 41 名单用组患者的PFS6分别为25%和28%（$p=0.94$），中位PFS分别为3.7和3.9个月（$p=0.94$），中位 OS 分别为 7.8 和 9.3 个月（$p=0.64$），证明联合伏林司他不能增加 BEV 治疗复发性 GBM 的临床获益。

帕比司他（panobinostat）的 HDAC 抑制剂活性至少在伏林司他的 10 倍以上。Wen 等人开展了一项临床试验（NCT00859222）探索该药联合 BEV 治疗复发性 HGG[69, 70]。I 期研究的帕比司他推荐剂量为 30mg 每周 3 次[69]。在相继的 II 期研究中，BEV 联合这一剂量帕比司他的疗效并未达到预期[70]。24 名 GBM 患者的 ORR、PFS6、中位 PFS 和中位 OS 分别为 29.2%、30.4%、5 个月和 9 个月，15 名间变性胶质瘤患者的 ORR、PFS6、中位 PFS 和中位 OS 分别为 26.7%、46.7%、7 个月和 17 个月，较 BEV 单药治疗的历史对照均无进步。

8.3.3 蛋白酶体抑制剂

硼替佐米（bortezomib）能高效结合 26S 蛋白酶体复合物的 20S 亚基，是最早上市的蛋白酶体抑制剂。一项 I 期试验（NCT01435395）探索了 BEV、替莫唑胺和硼替佐米的三联用药治疗复发性 GBM[71]。替莫唑胺在该方案中的 MTD 为 75mg/m^2。12 名患者的 ORR 为 16.7%，中位 PFS 为 3.4 个月，中位 OS 为 7.0 个月。目前尚无后续更大规模试验评估该三联方案有效性的临床结果。

NPI-0052（marizomib）是从海洋放线菌中分离出的天然产物，能不可逆地结合蛋白酶体的全部 3 个活性亚基，是目前进入临床试验的唯一一种非共价肽类蛋白酶体抑制剂。Bota 等人的 I/II 期 MRZ-108 试验（NCT02330562）中，67 名接受 BEV 联合 NPI-0052（≤0.8mg/m^2）治疗的复发性 GBM 患者在汇总分析后 ORR 为 34.3%，PFS6 为 29.8%，中位 PFS 为 3.6 个月，中位 OS 为 9.1 个月[72]。这一疗效数据不支持在应用 BEV 治疗复发性 GBM 时加入 NPI-0052 有实质性获益。

8.3.4 其他靶向药物

RO4929097 是一种口服给药的 γ-分泌酶抑制剂，可以通过阻止 Notch 受体释放其胞内结构域拮抗 Notch 通路。一项 I 期试验（NCT01189240）招募了复发性 HGG 患者接受 BEV 联合 RO4929097 治疗[73]。由于制药公司决定停止生产，RO4929097 与 BEV 联合使用的 MTD 未能确定。12 名患者的 ORR 和 PFS6 均为 17%，中位 PFS 和 OS 分别为 3.7 和 10.9 个月。

AMG 386（trebananib）是一种 ANG 结合肽与抗体 Fc 段的融合蛋白，可通过阻断 ANG 与 TIE2 受体结合抑制血管生成。II 期 RTOG 1122 试验（NCT01609790）探索了 BEV 联合 AMG 386 在复发性 GBM 患者中的应用[74, 75]。48 名患者接受了 AMG 386 单药或联合 BEV 治疗[74]。AMG 386 单药活性不足，11 名单药治疗患者的 ORR 为 0%，中位 PFS 为 0.7 个月，中位 OS 为 11.4 个月。37 名联合治疗患者的 ORR 和 PFS6 分别为 27%和 24.3%，中位 PFS 和 OS 分别为 3.6 和 9.5 个月，提示 AMG 386 未能增强 BEV 对血管生成的阻断并改善复发性 GBM 患者的预后。另有 115 名患者按 1:1 随机接受 BEV+AMG 386 或 BEV+安慰剂治疗[75]。试验组和对照组的 ORR 分别为 4.2%和 5.9%（p=0.99），PFS6 分别为 22.6%和 41.1%（p=0.98），中位 PFS 分别为 4.2 和 4.8 个月（p=0.04），中位 OS 分别为 7.5 和 11.5 个月（p=0.09）。试验组显著较短的中位 PFS 说明 BEV 联合 AMG 386 对于复发性 GBM 患者是有害的。

CXCR4 可能在抗 VEGF 治疗的耐药机制中发挥重要作用。延长对肿瘤血管新生的抑制可能需要同时靶向 VEGF 和 CXCR4 通路。因此 Lee 等人在复发性 HGG 患者中进行了 BEV 联合 CXCR4 抑制剂普乐沙福（plerixafor）的 I 期研究

（NCT01339039）[76]。在普乐沙福的最大计划剂量（320μg/kg）下没有观察到DLT。23名患者的临床结局与其他使用含BEV方案治疗复发性HGG的研究相似，ORR和PFS6分别为15.0%和14.5%，中位PFS和OS分别为2.9和7.1个月。

CD105能结合TGFβ，存在于血管内皮细胞表面，也称为内皮联蛋白（endoglin）。TRC105（carotuximab）是一种抗CD105的人鼠嵌合单克隆抗体，具有补充其他抗血管生成治疗的潜力。I/II期N1174试验（NCT01648348）考察了应用BEV联合TRC105治疗复发性GBM的安全性和疗效[77]。I期阶段将TRC105的MTD定为10mg/kg。II期阶段101名患者按1:1随机接受BEV联合TRC105或BEV单药治疗。双药组与单药组相比没有观察到疗效差异：两组的ORR分别为13%和15%（p=0.97），PFS6分别为25%和30%（95%CI为15-41%和19-48%），中位PFS分别为2.9和3.2个月（p=0.51），中位OS分别为9.7和7.4个月（p=0.81）。II期ENDOT试验（NCT01564914）则在BEV耐药患者中评估了该药的活性[78]。6名纳入TRC105单药队列的患者未出现临床缓解。其余16名患者接受了BEV+TRC105治疗，PFS6为13.3%，中位PFS为1.8个月，中位OS为5.7个月。该中位OS数据值得后续试验进一步评价此联合方案对于BEV耐药的复发性GBM患者的疗效。

有证据表明脂肪酸代谢对在缺氧条件下维持生存发挥作用，因此抑制脂肪酸代谢途径有可能克服对BEV的耐药性。TVB-2640（denifanstat）是一种脂肪酸合成酶抑制剂，一项II期试验（NCT03032484）探讨了BEV联合该药在治疗复发性HGG中的应用[79]。25名患者的ORR为56%，PFS6为31.4%，中位PFS为4.6个月，中位OS为8.9个月。该PFS6和中位PFS显著高于BELOB试验的16%和3个月（p=0.008），支持启动更大规模的多中心试验。

8.4 BEV与免疫治疗联合

8.4.1 免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitor，ICI）

帕博利珠单抗（pembrolizumab）是一种人源化的抗PD-1单克隆抗体，是目前应用最为广泛的ICI，覆盖黑色素瘤、非小细胞肺癌、头颈部鳞癌、结直肠癌、食管癌、肝癌等多种适应证。一项针对复发性GBM患者的II期试验（NCT02337491）发现，帕博利珠单抗单用或与BEV联合均耐受良好但获益有限[80]。80名患者按5:3随机接受BEV联合帕博利珠单抗或帕博利珠单抗单药治疗。联用组的ORR为20%，PFS6为26.0%，中位PFS为4.1个月，中位OS为8.8个月；单药组的ORR为0%，PFS6为6.7%，中位PFS为1.4个月，中位OS为10.3个月。所以无论作为单药或与BEV联合，帕博利珠单抗用于治疗复发性GBM均无效。

度伐利尤单抗（durvalumab）是一种靶向 PD-L1 的 ICI，主要用于治疗膀胱癌和非小细胞肺癌。一项 II 期试验（NCT02336165）纳入了 97 名未经 BEV 治疗的复发性 GBM 患者接受度伐利尤单抗单药或联合标准/低剂量 BEV 治疗以及 22 名 BEV 耐药的患者接受 BEV 联合度伐利尤单抗治疗[81]。然而，这 4 个复发患者组的主要终点均未达到预期，其中 3 个未经 BEV 治疗组的结局相近。故该研究得出结论，PD-L1 抑制剂单药或与标准/低剂量 BEV 联合治疗复发性 GBM 均无效。

8.4.2 肿瘤疫苗

ERC1671（Gliovac）是一种皮下注射的肿瘤细胞疫苗，由来自待治疗的 GBM 患者（自体成分）和其他三名 GBM 患者供体（异体成分）的灭活肿瘤细胞与肿瘤细胞裂解物制成。环磷酰胺和 GM-CSF 一般与该疫苗一同给予，用来支持免疫系统预激。该疫苗 II 期试验（NCT01903330）的中期结果表明，在 BEV 基础上添加 ERC1671 可能带来有临床意义的生存获益[82]。5 和 4 名复发性 GBM 患者分别接受了 BEV 联合 ERC1671 和 BEV 联合安慰剂治疗。试验组 3 人出现影像学缓解而对照组为 1 人；试验组的中位 PFS 和 OS 分别为 7.3 和 12.1 个月，而对照组分别为 5.4 和 7.6 个月。

CDX-110（rindopepimut）是一种针对 EGFRvIII 变异的肽类肿瘤疫苗，由 EGFRvIII 同源肽与钥孔血蓝蛋白组合而成。II 期 ReACT 试验（NCT01498328）研究了将 CDX-110 加入标准剂量的 BEV 治疗对于 EGFRvIII 阳性的复发性 GBM 患者的预后是否有所改善[83]。73 名患者按 1:1 随机接受 BEV 联合 CDX-110 或安慰剂。尽管对于主要终点 PFS6 试验组与对照组没有显著差异（28%和 16%，p=0.12），但对于次要终点 OS 试验组有显著提升（HR=0.53，p=0.01）。这一结果体现了靶向免疫治疗在 GBM 患者中的潜力，但由于样本量较小以及患者对 BEV 的反应可能存在异质性，该方案的有效性尚待进一步验证。

8.4.3 病毒治疗

VB-111（ofranergene obadenovec）是一种不能复制的腺病毒，携带一个由小鼠前内皮素原启动子控制的促凋亡人类 Fas-TNFR1 嵌合基因，可以独立于肿瘤所利用的促血管生成信号通路来破坏血管新生，因此相比针对血管生成途径上特定配体/受体的治疗更不容易受到抗药机制的影响。此外，VB-111 能促进肿瘤内免疫激活，从而诱导 CD4 和 CD8 T 细胞浸润等抗肿瘤免疫反应。I/II 期试验（NCT01260506）中，72 名复发性 GBM 患者分为 4 组接受 VB-111 治疗：亚治疗组（VB-111 剂量递增）、有限暴露组（VB-111 单药治疗至进展）、预激联合组（VB-111 单药治疗至进展后联合 BEV 治疗）和非预激联合组（VB-111 和 BEV 同

步联合治疗）。VB-111 耐受良好，预激联合组的中位 OS 与有限暴露组（13.8 和 7.4 个月，p=0.043）及非预激联合组（13.8 和 4.7 个月，p=0.0056）相比均显著延长[84]。然而由于设计时尚无 II 期的生存数据，对应的 III 期 GLOBE 试验（NCT02511405）只采用了非预激联合方案，从而未能复现 II 期试验的阳性结果[85]。256 名患者按 1:1 随机接受 BEV 同步联合 VB-111 或 BEV 单药治疗。试验组和对照组的 ORR 分别为 27.3%和 21.9%（p=0.30），中位 PFS 分别为 3.4 和 3.7 个月（p=0.03），中位 OS 分别为 6.8 和 7.9 个月（p=0.19）。

8.5 BEV 与放疗联合

8.5.1 立体定向放射外科（stereotactic radiosurgery，SRS）

Cabrera 等人的 I 期研究（NCT01017250）纳入了 15 名复发性 HGG 患者接受 BEV 同步 SRS 治疗[86]。BEV 在 SRS 进行前即刻和进行后 2 周给予。直径小于 3cm 的病变接受单次 18 或 24Gy 的照射，直径 3~5cm 的病变则连续 5 天接受每次 5Gy 的照射。该方案耐受性好，只有 1 名患者出现了 3 级不良反应；但有效性一般，没有患者达到影像学缓解，PFS6 为 20%，中位 PFS 和 OS 分别为 3.9 和 14.4 个月。

Abbassy 等人的 I 期试验（NCT01086345）通过标准的 3+3 剂量递增设计确定了 SRS 在复发性 GBM 患者中联合 BEV 时的 MTD[87]。在 SRS 前给予 1 剂 BEV 可以使患者安全耐受 22Gy 的最高照射剂量。9 名患者的 ORR 为 33.3%，中位 PFS 为 7.5 个月，中位 OS 为 13 个月。

边缘区 SRS（border zone SRS，BZ-SRS）是指对肿瘤边缘区即 T2 高信号或强化区周围 2cm 以内的脑实质进行 SRS。一项联合 BEV 与 BZ-SRS 治疗复发性 GBM 的 II 期试验（NCT02120287）中，16 名患者的 ORR 为 38%，PFS6 为 56.2%，中位 OS 为 11.7 个月[88]。尽管耐受良好，但与研究机构的历史对照相比使用 BEV 辅助的 BZ-SRS 并没有显著的生存获益（PFS6：56.2%和 31.9%，p=0.058；中位 OS：11.7 和 8.7 个月，p=0.324）。

8.5.2 立体定向放疗（stereotactic radiotherapy，SRT）

一项 I 期剂量递增试验（NCT01392209）探索了大分割 SRT（hypofractionated SRT，HFSRT）联合同步 BEV 治疗复发性 HGG[89]。SRT 在给予 2 剂 BEV 后隔日进行，总共 3 次，分次剂量分为 9、10、11Gy 三组，每组分别纳入 3、5、7 名患者。最终 MTD 确定为 11Gy。15 名患者的 ORR 为 58%，中位 PFS 和 OS 分别为 7 和 13 个月。

Bergman 等人的 II 期试验（NCT05718466）在复发性 HGG 患者中比较了含 BEV 化疗（BEV 与伊立替康/依托泊苷/替莫唑胺/卡铂之一）联合 SRT 与单用含 BEV 化疗的疗效[90]。SRT 的剂量为大体肿瘤体积（gross tumor volume，GTV）32Gy 分 4 次和临床靶体积（clinical target volume，CTV）24Gy 分 6 次。18 名试验组患者接受放化疗，17 名对照组患者只接受化疗。虽然试验组与对照组的中位 OS 差异不显著（7.2 和 4.8 个月，$p=0.11$），但试验组的局部控制率和中位 PFS 均显著高于对照组（82%和 27%，$p=0.002$；5.1 和 1.8 个月，$p<0.001$）。

一项 I 期研究（NCT02313272）考察了 BEV、帕博利珠单抗和 HFSRT 三联方案在复发性 HGG 患者中的安全性和疗效[91]。24 名 BEV 初治患者和 8 名 BEV 耐药患者接受了 10mg/kg 每 2 周一次的 BEV、每 3 周一次 100/200mg 的帕博利珠单抗以及 30Gy 分 5 次的 HFSRT。在剂量探索阶段的 6 名患者中（帕博利珠单抗 100 和 200mg 各 3 例）未观察到 DLT，因此继续纳入了 26 名患者作为剂量扩展队列。BEV 初治患者的 ORR 为 83%，PFS6 为 66.7%，中位 PFS 为 7.9 个月，中位 OS 为 13.5 个月；BEV 耐药患者的 ORR 为 63%，PFS6 为 66.7%，中位 PFS 为 6.5 个月，中位 OS 为 9.3 个月。

8.5.3 常规放疗

由于能够穿过血脑屏障，米诺环素（minocycline）具有作为抗胶质瘤药物以及放疗增敏剂的潜力。体外实验中，米诺环素可以通过抑制小胶质细胞的基质金属蛋白酶表达从而减少胶质瘤的侵袭和扩散，还可以通过自噬和凋亡诱导胶质瘤细胞死亡。因此 Cohen 等人开展了一项 I 期试验（NCT01580969）探索 BEV 联合米诺环素及再次放疗用于 BEV 耐药的复发性 HGG 患者[92]。米诺环素的 MTD 确定为 400mg 每天 2 次。大多数患者接受了 37.5Gy 分 15 次或 40Gy 分 20 次的调强放疗（intensity-modulated radiation therapy，IMRT）。影像学缓解罕见，只有 1 名 100mg 米诺环素组患者出现完全缓解（complete response，CR）和 1 名 200mg 米诺环素组患者出现部分缓解（partial response，PR）。全部 22 名患者的 PFS6 为 35.2%，中位 PFS 为 3.8 个月。13 名接受 400mg 米诺环素患者的 PFS6 为 27.7%，中位 PFS 和 OS 分别为 3.8 和 6.4 个月。

一项 II 期试验（NCT01478321）探究了对复发性 HGG 进行 BEV 联合替莫唑胺和再次放疗的疗效[93]。放疗的形式为 IMRT，强化区病变接受 55Gy 分 25 次照射，非强化区病变接受 45Gy 分 25 次照射。全体 54 名患者的 ORR 为 26.5%，中位 PFS 为 6.7 个月，中位 OS 为 8.5 个月。

II 期 RTOG 1205 试验（NCT01730950）是第一个在复发性 GBM 患者中评估 BEV 联合再次放疗疗效的随机对照研究[94]。182 名患者按 1:1 随机接受 BEV 联合

同步放疗或 BEV 单药治疗。放疗剂量为 35Gy 分 10 次，形式包括三维适形放疗（three-dimensional conformal radiation therapy，3D-CRT）、IMRT 和质子治疗。试验结果显示，BEV 联合放疗显著提高了 PFS6 但主要终点 OS 无明显差别：试验组和对照组的 ORR 分别为 28.6%和 17.9%（p=0.12），PFS6 分别为 54.3%和 29.1%（p=0.001），中位 PFS 为 7.1 和 3.8 个月（p=0.05），中位 OS 为 10.1 和 9.7 个月（p=0.46）。

8.6 结语

尽管 BEV 已作为复发性胶质瘤的常用药物，但是目前支持其能改善临床硬终点复发后 OS 的前瞻性试验证据有限。提高复发性胶质瘤患者使用 BEV 治疗的生存获益的潜在策略包括：①利用临床和分子特征筛选出最可能通过含 BEV 治疗延长 OS 的患者亚群，降低患者的异质性。②肿瘤疫苗和基因治疗与针对特定靶点的小分子和抗体药物相比具有效应持续性强、不易产生耐药的优势，是少数与 BEV 联用时可在 II 期试验中显著延长患者 OS 的疗法，因此 BEV 联合肿瘤疫苗或基因治疗的潜力值得发掘。③虽然目前缺乏相关前瞻性试验结果发表，但 BEV 联合肿瘤治疗电场（tumor treating fields，TTFields）[95-99]、激光间质热疗（laser interstitial thermal therapy，LITT）[100]、聚焦超声（focused ultrasound，FU）[101]、光动力治疗（photodynamic therapy，PDT）[102]等非放射性物理治疗在动物实验、病例报告或回顾性研究中体现出一定的安全性和有效性，是未来探索的可行方向。上述策略的应用价值亟待大样本 RCT 的检验，以指导临床实践进一步改善复发性胶质瘤患者的生存预后和生活质量。

8.7 参考文献

[1] OSTROM Q T, PRICE M, NEFF C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016-2020 [J]. Neuro Oncol, 2023, 25(12 Suppl 2): iv1-iv99.

[2] 国家卫生健康委员会医政医管局, 中国抗癌协会脑胶质瘤专业委员会, 中国医师协会脑胶质瘤专业委员会. 脑胶质瘤诊疗指南(2022 版) [J]. 中华神经外科杂志, 2022, 38(8): 757-77.

[3] LOUIS D N, PERRY A, WESSELING P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary [J]. Neuro Oncol, 2021, 23(8): 1231-51.

[4] MOHILE N A, MESSERSMITH H, GATSON N T, et al. Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline [J]. J Clin Oncol, 2022, 40(4): 403-26.
[5] WELLER M, VAN DEN BENT M, PREUSSER M, et al. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood [J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(3): 170-86.
[6] STUPP R, MASON W P, VAN DEN BENT M J, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2005, 352(10): 987-96.
[7] STUPP R, HEGI M E, MASON W P, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial [J]. Lancet Oncol, 2009, 10(5): 459-66.
[8] VAN DEN BENT M J, CARPENTIER A F, BRANDES A A, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18): 2715-22.
[9] VAN DEN BENT M J, BRANDES A A, TAPHOORN M J, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951 [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(3): 344-50.
[10] INTERGROUP RADIATION THERAPY ONCOLOGY GROUP T, CAIRNCROSS G, BERKEY B, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402 [J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18): 2707-14.
[11] CAIRNCROSS G, WANG M, SHAW E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402 [J]. J Clin Oncol, 2013, 31(3): 337-43.
[12] SHAW E G, WANG M, COONS S W, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802 [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(25): 3065-70.

[13] BUCKNER J C, SHAW E G, PUGH S L, et al. Radiation plus Procarbazine, CCNU, and Vincristine in Low-Grade Glioma [J]. N Engl J Med, 2016, 374(14): 1344-55.

[14] GARCIA J, HURWITZ H I, SANDLER A B, et al. Bevacizumab (Avastin(R)) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook [J]. Cancer Treat Rev, 2020, 86: 102017.

[15] GILBERT M R, DIGNAM J J, ARMSTRONG T S, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2014, 370(8): 699-708.

[16] CHINOT O L, WICK W, MASON W, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2014, 370(8): 709-22.

[17] COHEN M H, SHEN Y L, KEEGAN P, et al. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme [J]. Oncologist, 2009, 14(11): 1131-8.

[18] KREISL T N, KIM L, MOORE K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(5): 740-5.

[19] RAIZER J J, GRIMM S, CHAMBERLAIN M C, et al. A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas [J]. Cancer, 2010, 116(22): 5297-305.

[20] KREISL T N, ZHANG W, ODIA Y, et al. A phase II trial of single-agent bevacizumab in patients with recurrent anaplastic glioma [J]. Neuro Oncol, 2011, 13(10): 1143-50.

[21] NAGANE M, NISHIKAWA R, NARITA Y, et al. Phase II study of single-agent bevacizumab in Japanese patients with recurrent malignant glioma [J]. Jpn J Clin Oncol, 2012, 42(10): 887-95.

[22] BRANDES A A, FINOCCHIARO G, ZAGONEL V, et al. AVAREG: a phase II, randomized, noncomparative study of fotemustine or bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma [J]. Neuro Oncol, 2016, 18(9): 1304-12.

[23] REARDON D A, BRANDES A A, OMURO A, et al. Effect of Nivolumab vs Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: The CheckMate 143 Phase 3 Randomized Clinical Trial [J]. JAMA Oncol, 2020, 6(7): 1003-10.

[24] BOOCKVAR J A, TSIOURIS A J, HOFSTETTER C P, et al. Safety and maximum tolerated dose of superselective intraarterial cerebral infusion of bevacizumab after

osmotic blood-brain barrier disruption for recurrent malignant glioma. Clinical article [J]. J Neurosurg, 2011, 114(3): 624-32.

[25] BURKHARDT J K, RIINA H, SHIN B J, et al. Intra-arterial delivery of bevacizumab after blood-brain barrier disruption for the treatment of recurrent glioblastoma: progression-free survival and overall survival [J]. World Neurosurg, 2012, 77(1): 130-4.

[26] CHAKRABORTY S, FILIPPI C G, BURKHARDT J K, et al. Durability of single dose intra-arterial bevacizumab after blood/brain barrier disruption for recurrent glioblastoma [J]. J Exp Ther Oncol, 2016, 11(4): 261-7.

[27] VREDENBURGH J J, DESJARDINS A, HERNDON J E, 2ND, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme [J]. J Clin Oncol, 2007, 25(30): 4722-9.

[28] DESJARDINS A, REARDON D A, HERNDON J E, 2ND, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent WHO grade 3 malignant gliomas [J]. Clin Cancer Res, 2008, 14(21): 7068-73.

[29] FRIEDMAN H S, PRADOS M D, WEN P Y, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma [J]. J Clin Oncol, 2009, 27(28): 4733-40.

[30] REARDON D A, DESJARDINS A, VREDENBURGH J J, et al. Metronomic chemotherapy with daily, oral etoposide plus bevacizumab for recurrent malignant glioma: a phase II study [J]. Br J Cancer, 2009, 101(12): 1986-94.

[31] VERHOEFF J J C, LAVINI C, VAN LINDE M E, et al. Bevacizumab and dose-intense temozolomide in recurrent high-grade glioma [J]. Ann Oncol, 2010, 21(8): 1723-7.

[32] DESJARDINS A, REARDON D A, COAN A, et al. Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma [J]. Cancer, 2012, 118(5): 1302-12.

[33] SEPULVEDA J M, BELDA-INIESTA C, GIL-GIL M, et al. A phase II study of feasibility and toxicity of bevacizumab in combination with temozolomide in patients with recurrent glioblastoma [J]. Clin Transl Oncol, 2015, 17(9): 743-50.

[34] BADRUDDOJA M A, PAZZI M, SANAN A, et al. Phase II study of bi-weekly temozolomide plus bevacizumab for adult patients with recurrent glioblastoma [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 80(4): 715-21.

[35] VAN DEN BENT M J, KLEIN M, SMITS M, et al. Bevacizumab and temozolomide in patients with first recurrence of WHO grade II and III glioma,

without 1p/19q co-deletion (TAVAREC): a randomised controlled phase 2 EORTC trial [J]. Lancet Oncol, 2018, 19(9): 1170-9.

[36] TAAL W, OOSTERKAMP H M, WALENKAMP A M, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(9): 943-53.

[37] WICK W, GORLIA T, BENDSZUS M, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma [J]. N Engl J Med, 2017, 377(20): 1954-63.

[38] WEATHERS S P, HAN X, LIU D D, et al. A randomized phase II trial of standard dose bevacizumab versus low dose bevacizumab plus lomustine (CCNU) in adults with recurrent glioblastoma [J]. J Neurooncol, 2016, 129(3): 487-94.

[39] SOFFIETTI R, TREVISAN E, BERTERO L, et al. Bevacizumab and fotemustine for recurrent glioblastoma: a phase II study of AINO (Italian Association of Neuro-Oncology) [J]. J Neurooncol, 2014, 116(3): 533-41.

[40] VACCARO V, FABI A, VIDIRI A, et al. Activity and safety of bevacizumab plus fotemustine for recurrent malignant gliomas [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 351252.

[41] FIELD K M, SIMES J, NOWAK A K, et al. Randomized phase 2 study of carboplatin and bevacizumab in recurrent glioblastoma [J]. Neuro Oncol, 2015, 17(11): 1504-13.

[42] HOVEY E J, FIELD K M, ROSENTHAL M A, et al. Continuing or ceasing bevacizumab beyond progression in recurrent glioblastoma: an exploratory randomized phase II trial [J]. Neurooncol Pract, 2017, 4(3): 171-81.

[43] PEEREBOOM D M, ALBAN T J, GRABOWSKI M M, et al. Metronomic capecitabine as an immune modulator in glioblastoma patients reduces myeloid-derived suppressor cells [J]. JCI Insight, 2019, 4(22).

[44] BRENNER A, ZUNIGA R, SUN J D, et al. Hypoxia-activated evofosfamide for treatment of recurrent bevacizumab-refractory glioblastoma: a phase I surgical study [J]. Neuro Oncol, 2018, 20(9): 1231-9.

[45] BRENNER A J, FLOYD J, FICHTEL L, et al. Phase 2 trial of hypoxia activated evofosfamide (TH302) for treatment of recurrent bevacizumab-refractory glioblastoma [J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 2306.

[46] GOLDLUST S A, NABORS L B, HSU S, et al. Phase 1 trial of TPI 287, a microtubule stabilizing agent, in combination with bevacizumab in adults with recurrent glioblastoma [J]. Neurooncol Adv, 2024, 6(1): vdae009.

[47] REARDON D A, DESJARDINS A, PETERS K, et al. Phase II study of metronomic chemotherapy with bevacizumab for recurrent glioblastoma after progression on bevacizumab therapy [J]. J Neurooncol, 2011, 103(2): 371-9.

[48] GILBERT M R, PUGH S L, ALDAPE K, et al. NRG oncology RTOG 0625: a randomized phase II trial of bevacizumab with either irinotecan or dose-dense temozolomide in recurrent glioblastoma [J]. J Neurooncol, 2017, 131(1): 193-9.

[49] REARDON D A, DESJARDINS A, PETERS K B, et al. Phase 2 study of carboplatin, irinotecan, and bevacizumab for recurrent glioblastoma after progression on bevacizumab therapy [J]. Cancer, 2011, 117(23): 5351-8.

[50] REARDON D A, DESJARDINS A, PETERS K B, et al. Phase II study of carboplatin, irinotecan, and bevacizumab for bevacizumab naive, recurrent glioblastoma [J]. J Neurooncol, 2012, 107(1): 155-64.

[51] SALAS L A, STEWART T G, MOBLEY B C, et al. Phase I Study of High-Dose L-methylfolate in Combination with Temozolomide and Bevacizumab in Recurrent IDH wild-type High-Grade Glioma [J]. Cancer Res Commun, 2022, 2(1): 1-9.

[52] OBRADOR E, MORENO-MURCIANO P, ORIOL-CABALLO M, et al. Glioblastoma Therapy: Past, Present and Future [J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(5).

[53] HASSELBALCH B, LASSEN U, HANSEN S, et al. Cetuximab, bevacizumab, and irinotecan for patients with primary glioblastoma and progression after radiation therapy and temozolomide: a phase II trial [J]. Neuro Oncol, 2010, 12(5): 508-16.

[54] LASSEN U, CHINOT O L, MCBAIN C, et al. Phase 1 dose-escalation study of the antiplacental growth factor monoclonal antibody RO5323441 combined with bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma [J]. Neuro Oncol, 2015, 17(7): 1007-15.

[55] CLOUGHESY T, FINOCCHIARO G, BELDA-INIESTA C, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase II Study of Onartuzumab Plus Bevacizumab Versus Placebo Plus Bevacizumab in Patients With Recurrent Glioblastoma: Efficacy, Safety, and Hepatocyte Growth Factor and O(6)-Methylguanine-DNA Methyltransferase Biomarker Analyses [J]. J Clin Oncol, 2017, 35(3): 343-51.

[56] AFFRONTI M L, JACKMAN J G, MCSHERRY F, et al. Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Rilotumumab and Bevacizumab in Subjects with Recurrent Malignant Glioma [J]. Oncologist, 2018, 23(8): 889-e98.

[57] SATHORNSUMETEE S, DESJARDINS A, VREDENBURGH J J, et al. Phase II trial of bevacizumab and erlotinib in patients with recurrent malignant glioma [J]. Neuro Oncol, 2010, 12(12): 1300-10.

[58] GALANIS E, ANDERSON S K, LAFKY J M, et al. Phase II study of bevacizumab in combination with sorafenib in recurrent glioblastoma (N0776): a north central cancer treatment group trial [J]. Clin Cancer Res, 2013, 19(17): 4816-23.

[59] ODIA Y, SUL J, SHIH J H, et al. A Phase II trial of tandutinib (MLN 518) in combination with bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma [J]. CNS Oncol, 2016, 5(2): 59-67.

[60] GALANIS E, ANDERSON S K, TWOHY E L, et al. A phase 1 and randomized, placebo-controlled phase 2 trial of bevacizumab plus dasatinib in patients with recurrent glioblastoma: Alliance/North Central Cancer Treatment Group N0872 [J]. Cancer, 2019, 125(21): 3790-800.

[61] ZHAO S, ZHANG M, ZHANG Q, et al. Anlotinib alone or in combination with bevacizumab in the treatment of recurrent high-grade glioma: a prospective single-arm, open-label phase II trial [J]. BMC Cancer, 2024, 24(1): 6.

[62] LASSEN U, SORENSEN M, GAZIEL T B, et al. Phase II study of bevacizumab and temsirolimus combination therapy for recurrent glioblastoma multiforme [J]. Anticancer Res, 2013, 33(4): 1657-60.

[63] ODIA Y, IWAMOTO F M, MOUSTAKAS A, et al. A phase II trial of enzastaurin (LY317615) in combination with bevacizumab in adults with recurrent malignant gliomas [J]. J Neurooncol, 2016, 127(1): 127-35.

[64] HAINSWORTH J D, BECKER K P, MEKHAIL T, et al. Phase I/II study of bevacizumab with BKM120, an oral PI3K inhibitor, in patients with refractory solid tumors (phase I) and relapsed/refractory glioblastoma (phase II) [J]. J Neurooncol, 2019, 144(2): 303-11.

[65] CHINNAIYAN P, CHOWDHARY S, POTTHAST L, et al. Phase I trial of vorinostat combined with bevacizumab and CPT-11 in recurrent glioblastoma [J]. Neuro Oncol, 2012, 14(1): 93-100.

[66] PETERS K B, LIPP E S, MILLER E, et al. Phase I/II trial of vorinostat, bevacizumab, and daily temozolomide for recurrent malignant gliomas [J]. J Neurooncol, 2018, 137(2): 349-56.

[67] GHIASEDDIN A, REARDON D, MASSEY W, et al. Phase II Study of Bevacizumab and Vorinostat for Patients with Recurrent World Health Organization Grade 4 Malignant Glioma [J]. Oncologist, 2018, 23(2): 157-e21.

[68] PUDUVALLI V K, WU J, YUAN Y, et al. A Bayesian adaptive randomized phase II multicenter trial of bevacizumab with or without vorinostat in adults with recurrent glioblastoma [J]. Neuro Oncol, 2020, 22(10): 1505-15.

[69] DRAPPATZ J, LEE E Q, HAMMOND S, et al. Phase I study of panobinostat in combination with bevacizumab for recurrent high-grade glioma [J]. J Neurooncol, 2012, 107(1): 133-8.

[70] LEE E Q, REARDON D A, SCHIFF D, et al. Phase II study of panobinostat in combination with bevacizumab for recurrent glioblastoma and anaplastic glioma [J]. Neuro Oncol, 2015, 17(6): 862-7.

[71] MCCRACKEN D J, CELANO E C, VOLOSCHIN A D, et al. Phase I trial of dose-escalating metronomic temozolomide plus bevacizumab and bortezomib for patients with recurrent glioblastoma [J]. J Neurooncol, 2016, 130(1): 193-201.

[72] BOTA D A, MASON W, KESARI S, et al. Marizomib alone or in combination with bevacizumab in patients with recurrent glioblastoma: Phase I/II clinical trial data [J]. Neurooncol Adv, 2021, 3(1): vdab142.

[73] PAN E, SUPKO J G, KALEY T J, et al. Phase I study of RO4929097 with bevacizumab in patients with recurrent malignant glioma [J]. J Neurooncol, 2016, 130(3): 571-9.

[74] REARDON D A, LASSMAN A B, SCHIFF D, et al. Phase 2 and biomarker study of trebananib, an angiopoietin-blocking peptibody, with and without bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma [J]. Cancer, 2018, 124(7): 1438-48.

[75] LEE E Q, ZHANG P, WEN P Y, et al. NRG/RTOG 1122: A phase 2, double-blinded, placebo-controlled study of bevacizumab with and without trebananib in patients with recurrent glioblastoma or gliosarcoma [J]. Cancer, 2020, 126(12): 2821-8.

[76] LEE E Q, DUDA D G, MUZIKANSKY A, et al. Phase I and Biomarker Study of Plerixafor and Bevacizumab in Recurrent High-Grade Glioma [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(19): 4643-9.

[77] GALANIS E, ANDERSON S K, TWOHY E, et al. Phase I/randomized phase II trial of TRC105 plus bevacizumab versus bevacizumab in recurrent glioblastoma: North Central Cancer Treatment Group N1174 (Alliance) [J]. Neurooncol Adv, 2022, 4(1): vdac041.

[78] AHLUWALIA M S, ROGERS L R, CHAUDHARY R, et al. Endoglin inhibitor TRC105 with or without bevacizumab for bevacizumab-refractory glioblastoma (ENDOT): a multicenter phase II trial [J]. Commun Med (Lond), 2023, 3(1): 120.

[79] KELLY W, DIAZ DUQUE A E, MICHALEK J, et al. Phase II Investigation of TVB-2640 (Denifanstat) with Bevacizumab in Patients with First Relapse High-Grade Astrocytoma [J]. Clin Cancer Res, 2023, 29(13): 2419-25.

[80] NAYAK L, MOLINARO A M, PETERS K, et al. Randomized Phase II and Biomarker Study of Pembrolizumab plus Bevacizumab versus Pembrolizumab Alone for Patients with Recurrent Glioblastoma [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(4): 1048-57.

[81] NAYAK L, STANDIFER N, DIETRICH J, et al. Circulating Immune Cell and Outcome Analysis from the Phase II Study of PD-L1 Blockade with Durvalumab for Newly Diagnosed and Recurrent Glioblastoma [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(12): 2567-78.

[82] BOTA D A, CHUNG J, DANDEKAR M, et al. Phase II study of ERC1671 plus bevacizumab versus bevacizumab plus placebo in recurrent glioblastoma: interim results and correlations with CD4(+) T-lymphocyte counts [J]. CNS Oncol, 2018, 7(3): CNS22.

[83] REARDON D A, DESJARDINS A, VREDENBURGH J J, et al. Rindopepimut with Bevacizumab for Patients with Relapsed EGFRvIII-Expressing Glioblastoma (ReACT): Results of a Double-Blind Randomized Phase II Trial [J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(7): 1586-94.

[84] BRENNER A J, PETERS K B, VREDENBURGH J, et al. Safety and efficacy of VB-111, an anticancer gene therapy, in patients with recurrent glioblastoma: results of a phase I/II study [J]. Neuro Oncol, 2020, 22(5): 694-704.

[85] CLOUGHESY T F, BRENNER A, DE GROOT J F, et al. A randomized controlled phase III study of VB-111 combined with bevacizumab vs bevacizumab monotherapy in patients with recurrent glioblastoma (GLOBE) [J]. Neuro Oncol, 2020, 22(5): 705-17.

[86] CABRERA A R, CUNEO K C, DESJARDINS A, et al. Concurrent stereotactic radiosurgery and bevacizumab in recurrent malignant gliomas: a prospective trial [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2013, 86(5): 873-9.

[87] ABBASSY M, MISSIOS S, BARNETT G H, et al. Phase I Trial of Radiosurgery Dose Escalation Plus Bevacizumab in Patients With Recurrent/Progressive Glioblastoma [J]. Neurosurgery, 2018, 83(3): 385-92.

[88] MANTICA M, DRAPPATZ J, LIEBERMAN F, et al. Phase II study of border zone stereotactic radiosurgery with bevacizumab in patients with recurrent or progressive glioblastoma multiforme [J]. J Neurooncol, 2023, 164(1): 179-90.

[89] CLARKE J, NEIL E, TERZIEV R, et al. Multicenter, Phase 1, Dose Escalation Study of Hypofractionated Stereotactic Radiation Therapy With Bevacizumab for Recurrent Glioblastoma and Anaplastic Astrocytoma [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2017, 99(4): 797-804.

[90] BERGMAN D, MODH A, SCHULTZ L, et al. Randomized prospective trial of fractionated stereotactic radiosurgery with chemotherapy versus chemotherapy alone for bevacizumab-resistant high-grade glioma [J]. J Neurooncol, 2020, 148(2): 353-61.

[91] SAHEBJAM S, FORSYTH P A, TRAN N D, et al. Hypofractionated stereotactic re-irradiation with pembrolizumab and bevacizumab in patients with recurrent high-grade gliomas: results from a phase I study [J]. Neuro Oncol, 2021, 23(4): 677-86.

[92] COHEN A L, ANKER C J, JOHNSON B, et al. Repeat radiation with bevacizumab and minocycline in bevacizumab-refractory high grade gliomas: a prospective phase 1 trial [J]. J Neurooncol, 2020, 148(3): 577-85.

[93] DIXIT K S, SACHDEV S, AMIDEI C, et al. A multi-center prospective study of re-irradiation with bevacizumab and temozolomide in patients with bevacizumab refractory recurrent high-grade gliomas [J]. J Neurooncol, 2021, 155(3): 297-306.

[94] TSIEN C I, PUGH S L, DICKER A P, et al. NRG Oncology/RTOG1205: A Randomized Phase II Trial of Concurrent Bevacizumab and Reirradiation Versus Bevacizumab Alone as Treatment for Recurrent Glioblastoma [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(6): 1285-95.

[95] ELZINGA G, WONG E T. Resolution of cystic enhancement to add-on tumor treating electric fields for recurrent glioblastoma after incomplete response to bevacizumab [J]. Case Rep Neurol, 2014, 6(1): 109-15.

[96] OMAR A I. Tumor treating field therapy in combination with bevacizumab for the treatment of recurrent glioblastoma [J]. J Vis Exp, 2014, (92): e51638.

[97] WONG E T, LOK E, SWANSON K D. Clinical benefit in recurrent glioblastoma from adjuvant NovoTTF-100A and TCCC after temozolomide and bevacizumab failure: a preliminary observation [J]. Cancer Med, 2015, 4(3): 383-91.

[98] ANSSTAS G, TRAN D D. Treatment with Tumor-Treating Fields Therapy and Pulse Dose Bevacizumab in Patients with Bevacizumab-Refractory Recurrent Glioblastoma: A Case Series [J]. Case Rep Neurol, 2016, 8(1): 1-9.

[99] LU G, RAO M, ZHU P, et al. Triple-drug Therapy With Bevacizumab, Irinotecan, and Temozolomide Plus Tumor Treating Fields for Recurrent Glioblastoma: A Retrospective Study [J]. Front Neurol, 2019, 10: 42.

[100] ALI S C, BASIL G W, DIAZ R J, et al. The Safety of Bevacizumab Administered Shortly after Laser Interstitial Thermal Therapy in Glioblastoma: A Case Series [J]. World Neurosurg, 2018, 117: e588-e94.

[101] LIU H L, HSU P H, LIN C Y, et al. Focused Ultrasound Enhances Central Nervous System Delivery of Bevacizumab for Malignant Glioma Treatment [J]. Radiology, 2016, 281(1): 99-108.

[102] TZERKOVSKY D A, OSHARIN V V, ISTOMIN Y P, et al. Fluorescent diagnosis and photodynamic therapy for C6 glioma in combination with antiangiogenic therapy in subcutaneous and intracranial tumor models [J]. Exp Oncol, 2014, 36(2): 85-9.